

MIXTURE OF MEDICINE-OLIGOMER CONJUGATE CONTAINING POLYALKYLENE GLYCOL, APPLICATION OF THE SAME, AND METHOD FOR PRODUCING THE SAME**Publication number:** JP2003104913 (A)**Publication date:** 2003-04-09**Inventor(s):** EKWURIBE NNOCHIRI N; PRICE CHRISTOPHER H; ANSARI ASLAM M; ODENBAUGH AMY L +**Applicant(s):** NOBEX CORP +**Classification:****- International:** A61K38/00; A61K38/22; A61K39/385; A61K47/34; A61K47/48; A61P43/00; A61P5/00; C07K1/107; A61K38/00; A61K38/22; A61K39/385; A61K47/34; A61K47/48; A61P43/00; A61P5/00; C07K1/00; (IPC1-7); A61K38/00; A61K38/22; A61K47/34; A61K47/48; A61P43/00; A61P5/00**- European:** A61K39/385; A61K47/48; A61P43/00; C07K1/107D4**Application number:** JP20010317307 20011015**Priority number(s):** US20010873797 20010604; US20050031108 20050107**Also published as:**

WO02098446 (A1)

US2003228275 (A1)

US6858580 (B2)

US2006153801 (A1)

US2008312135 (A1)

US2005136032 (A1)

EP1404355 (A1)

BR0108401 (A)

<< less

Abstract of JP 2003104913 (A)

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a non-polydispersed mixture of medicine-oligomer conjugates containing a polyalkylene glycol. **SOLUTION:** This non-polydispersed mixture contains conjugates, wherein each of the conjugates contains the medicament which is bonded to the oligomer containing a polyalkylene glycol component. The mixture exhibits higher *in vivo* activity than a polydispersed mixture comprising similar conjugates. Further, the mixture is more effective in persistence of an *in vitro* model of intestinal digestion than the polydispersed mixture comprising the similar conjugates. Thus, the mixture gives a lower coefficient of variation between subjects than the polydispersed mixture comprising the similar conjugates.

Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2003-104913

(P2003-104913A)

(43)公開日 平成15年4月9日(2003.4.9)

(51)Int.Cl.*

識別記号

F I

チ-ヤコト*(参考)

A 61 K 47/48

A 61 K 47/48

4 C 0 7 6

38/00

47/34

4 C 0 8 4

38/22

A 61 P 5/00

47/34

43/00

1 1 1

A 61 P 5/00

A 61 K 37/02

審査請求 未請求 請求項の数103 O L 外国語出願 (全308頁) 最終頁に統ぐ

(21)出願番号

特願2001-317307(P2001-317307)

(71)出願人 501063326

ノベックス・コーポレイション

(22)出願日

平成13年10月15日(2001.10.15)

アメリカ合衆国ノースカロライナ州27709

(31)優先権主張番号 0 9 / 8 7 3 7 9 7

-3840, リサーチ・トライアングル・パー

(32)優先日 平成13年6月4日(2001.6.4)

ク, ポスト・オフィス・ボックス 13940

(33)優先権主張国 米国(US)

アメリカ合衆国ノースカロライナ州27511,

ケアリー, コルツゲイト・ドライブ 216

(72)発明者 ヌノキリ・エヌ・エクワリベ

アメリカ合衆国ノースカロライナ州27511,

ケアリー, コルツゲイト・ドライブ 216

(74)代理人 100099623

弁理士 奥山 尚一 (外2名)

最終頁に統ぐ

(54)【発明の名称】 ポリアルキレンゲリコールを含む薬物-オリゴマー結合体の混合物、その使用及びその製造方法

(57)【要約】

【課題】 ポリアルキレンゲリコールを含む薬物-オリゴマー結合体の非多分散混合物を提供すること。

【解決手段】 混合物中の各結合体がポリアルキレンゲリコール成分を含むオリゴマーに結合された薬物を含んでいる結合体の非多分散混合物が開示される。混合物は同様の結合体の多分散混合物に比べより高いインビオ活性を示す。混合物は同様の結合体の多分散混合物に比べ腸内消化のインビトロモデルでの残存に際し、より効果的である。混合物は同様の多分散混合物に比べ、被験者間変動が低くなる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 結合体の実質的に単分散の混合物であつて、各結合体がポリアルキレングリコール成分を含むオリゴマーに結合する薬物を含んでいる混合物。

【請求項2】 前記ポリアルキレングリコール成分が少なくとも2、3、又は4個のポリアルキレングリコールサブユニットを有する、請求項1に記載の混合物。

【請求項3】 前記ポリアルキレングリコール成分が少なくとも5又は6個のポリアルキレングリコールサブユニットを有する、請求項1に記載の混合物。

【請求項4】 前記ポリアルキレングリコール成分が少なくとも7個のポリアルキレングリコールサブユニットを有する、請求項1に記載の混合物。

【請求項5】 前記オリゴマーが薬物と共に結合している、請求項4に記載の混合物。

【請求項6】 前記オリゴマーが更に親油性成分を含む、請求項4に記載の混合物。

【請求項7】 前記ポリアルキレングリコール成分が低級アルキルポリアルキレングリコール成分である、請求項7に記載の混合物。

【請求項8】 前記低級アルキルポリアルキレングリコール成分がポリエチレングリコール成分である、請求項7に記載の混合物。

【請求項9】 前記オリゴマーが更に親油性成分を含む、請求項8に記載の混合物。

【請求項10】 前記低級アルキルポリアルキレングリコール成分がポリプロピレングリコール成分である、請求項7に記載の混合物。

【請求項11】 前記ポリプロピレングリコール成分が均一である、請求項10に記載の混合物。

【請求項12】 前記オリゴマーが親油性成分を欠いており、そして前記結合体が水溶性であり、生物膜を通して可能である様に両親媒性に平衡化されている、請求項11に記載の混合物。

【請求項13】 前記混合物中の結合体の少なくとも9.6、9.7、9.8又は9.9バーセントが同一分子量を有する、請求項1に記載の混合物。

【請求項14】 前記混合物が単分散の混合物である、請求項1に記載の混合物。

【請求項15】 前記混合物が実質的に純粋な单分散の混合物である、請求項1に記載の混合物。

【請求項16】 前記混合物中の結合体の少なくとも9.6、9.7、9.8又は9.9バーセントが同一分子量及び同一分子構造を有する、請求項1に記載の混合物。

【請求項17】 前記混合物が純粋な单分散の混合物である、請求項1に記載の混合物。

【請求項18】 前記オリゴマーが薬物に共有結合している、請求項17に記載の混合物。

【請求項19】 前記オリゴマーが更に親油性成分を含む、請求項17に記載の混合物。

【請求項20】 前記ポリアルキレングリコール成分が低級アルキルポリアルキレングリコール成分である、請求項1-7に記載の混合物。

【請求項21】 前記低級アルキルポリアルキレングリコール成分がポリエチレングリコール成分である、請求項20に記載の混合物。

【請求項22】 前記オリゴマーが更に親油性成分を含む、請求項21に記載の混合物。

【請求項23】 前記低級アルキルポリアルキレングリコール成分がポリプロピレングリコール成分である、請求項20に記載の混合物。

【請求項24】 前記ポリプロピレングリコール成分が均一である、請求項23に記載の混合物。

【請求項25】 前記オリゴマーが親油性成分を欠いており、そして前記結合体が水溶性であり、生物膜を通して可能である様に両親媒性に平衡化されている、請求項24に記載の混合物。

【請求項26】 前記混合物が、混合物と同一の数平均分子量を有する薬物-オリゴマー結合体の多分散混合物のインピトロ活性に比べより大きなインピトロ活性を有する、請求項1に記載の混合物。

【請求項27】 前記混合物が、混合物と同一の数平均分子量を有する薬物-オリゴマー結合体の多分散混合物のインピトロ活性に比べより大きなインピトロ活性を有する、請求項1に記載の混合物。

【請求項28】 前記混合物が、混合物と同一の数平均分子量を有する薬物-オリゴマー結合体の多分散混合物のキモトリップシンによる分解に対する抵抗性に比べ、キモトリップシンによる分解に対し高い抵抗性を有する、請求項1に記載の混合物。

【請求項29】 前記混合物が、混合物と同一の数平均分子量を有する薬物-オリゴマー結合体の多分散混合物の被験者間変動に比べ、より低い被験者間変動を有する、請求項1に記載の混合物。

【請求項30】 前記薬物がポリペプチドである、請求項1に記載の混合物。

【請求項31】 前記ポリペプチドが、副腎皮質刺激ホルモンペプチド、アドレノメジュリンペプチド、アラトスタチンペプチド、アミリンペプチド、アミロイド β -タングバク質フラグメントペプチド、アンジオテンシンペプチド、抗生物質ペプチド、抗原性ポリペプチド、抗微生物ペプチド、アボポトーシス関連ペプチド、心筋性ナトリウム利尿ペプチド、囊細胞ペプチド、ボンベンセンペプチド、骨G L Aペプチド、フランジキニンペプチド、脳ナトリウム利尿ペプチド、C-ペプチド、C型ナトリウム利尿ペプチド、カルシトニンペプチド、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、C A R Tペプチド、カソモルフィンペプチド、走化性ペプチド、コレシントキニンペプチド、コロニ-刺癱因子ペプチド、コルチコルトロビン抗体因子ペプチド、コルチスタチンペプチド、サイトキン

ペプチド、デルモルフィンペプチド、ダイノルフィンペプチド、エンドルフィンペプチド、エンドセリンペプチド、E T a 受容体拮抗ペプチド、E T b 受容体拮抗ペプチド、エンケファリンペプチド、フィロネクチンペプチド、ガラニンペプチド、ガストリンペプチド、グルカゴンペプチド、G n -R H 会合ペプチド、成長因子ペプチド、成長ホルモンペプチド、G T P -結合タンパク質フラグメントペプチド、グアニリンペプチド、ヒンビンペプチド、インスリンペプチド、インターロイキンペプチド、ラミニンペプチド、レプチンペプチド、ロイコキニンペプチド、黃体形成ホルモニン放出ホルモンペプチド、マストパラシペプチド、M C D ペプチド、メラニン細胞刺激ホルモンペプチド、モルフィセチジンペプチド、モチリンペプチド、神経ペプチド、神経ペプチドYペプチド、神經向性因子ペプチド、オレキシンペプチド、オピオイドペプチド、オキシトシンペプチド、P A C A P ペプチド、パンクリアステチンペプチド、脾臓ホリペプチド、副甲状腺ホルモンペプチド、副甲状腺ホルモン関連ペプチド、ペプチドTペプチド、プロラクチン放出ペプチド、ペプチドY Y ペプチド、レニン媒質ペプチド、セクレチンペプチド、ソマトスタチンペプチド、サブスタンスPペプチド、タキキニンペプチド、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモンペプチド、トキシシンペプチド、血管作動性腸管ペプチド、パソフレッシンペプチド、及びウイルス関連ペプチドから成る群から選択される、請求項30に記載の混合物。

【請求項32】 前記オリゴマーがポリペプチドの求核性残基に共有結合している、請求項31に記載の混合物。

【請求項33】 前記オリゴマーが更に親油性成分を含む、請求項31に記載の混合物。

【請求項34】 前記ポリアルキレングリコール成分が低級アルキルポリアルキレングリコール成分である、請求項31に記載の混合物。

【請求項35】 前記低級アルキルポリアルキレングリコール成分がポリエチレングリコール成分である、請求項34に記載の混合物。

【請求項36】 前記オリゴマーが更に親油性成分を含む、請求項35に記載の混合物。

【請求項37】 前記低級アルキルポリアルキレングリコール成分がポリプロビレングリコール成分である、請求項34に記載の混合物。

【請求項38】 前記ポリプロビレングリコール成分が均一である、請求項37に記載の混合物。

【請求項39】 前記オリゴマーが親油性成分を欠いており、そして前記結合体が水溶性であり及び生物膜を通過可能である様に両親媒性に平衡化されている、請求項38に記載の混合物。

【請求項40】 前記オリゴマーが薬物に共有結合している、請求項1に記載の混合物。

【請求項41】 前記オリゴマーが更に親油性成分を含む、請求項1に記載の混合物。

【請求項42】 前記ポリアルキレングリコール成分が低級アルキルポリアルキレングリコール成分である、請求項1に記載の混合物。

【請求項43】 前記低級アルキルポリアルキレングリコール成分がポリエチレングリコール成分である、請求項42に記載の混合物。

【請求項44】 前記オリゴマーが更に親油性成分を含む、請求項43に記載の混合物。

【請求項45】 前記低級アルキルポリアルキレングリコール成分がポリプロビレングリコール成分である、請求項42に記載の混合物。

【請求項46】 前記ポリプロビレングリコール成分が均一である、請求項45に記載の混合物。

【請求項47】 前記オリゴマーが親油性成分を欠いており、そして前記結合体が水溶性であり及び生物膜を通過可能である様に両親媒性に平衡化されている、請求項46に記載の混合物。

【請求項48】 前記各結合体が複数のオリゴマーを含む、請求項1に記載の混合物。

【請求項49】 前記複数のオリゴマー中の各オリゴマーが同一である、請求項48に記載の混合物。

【請求項50】 前記オリゴマーが、非加水分解性結合により薬物と共有結合している第1ポリアルキレングリコール成分及び加水分解性結合により第1ポリアルキレングリコール成分と共に結合している第2ポリアルキレングリコール成分を含む、請求項1に記載の混合物。

【請求項51】 前記オリゴマーが第2ポリエチレングリコール成分に共有結合している親油性成分を更に含む、請求項1に記載の混合物。

【請求項52】 前記結合体が、各結合体が水溶性であり且つ生物膜を通過できる様に、それぞれ両親媒性に平衡化されている、請求項1に記載の混合物。

【請求項53】 請求項1に記載の混合物及び薬学上許容できるキャリアを含む、医薬品組成物。

【請求項54】 それがポリアルキレングリコール成分を含むオリゴマーに結合した薬物を含む結合体の混合物であって、前記混合物が標準偏差約2ダルトン未満の分子量分布を有する混合物。

【請求項55】 前記分子量分布の標準偏差が約1.4ダルトン未満である、請求項54に記載の混合物。

【請求項56】 前記分子量分布の標準偏差が約1.1ダルトン未満である、請求項54に記載の混合物。

【請求項57】 前記ポリアルキレングリコール成分が低級アルキルポリアルキレングリコール成分である、請求項54に記載の混合物。

【請求項58】 前記低級アルキルポリアルキレングリコール成分が少なくとも7個のポリアルキレングリコールサブユニットを有する、請求項57に記載の混合物、

【請求項5 9】 前記低級アルキルポリアルキレングリコール成分がポリエチレングリコール成分である、請求項5 7に記載の混合物。

【請求項6 0】 前記オリゴマーが更に親油性成分を含む、請求項5 9に記載の混合物。

【請求項6 1】 前記低級アルキルポリアルキレングリコール成分がポリプロビレングリコール成分である、請求項5 7に記載の混合物。

【請求項6 2】 前記ポリプロビレングリコール成分が均一である、請求項6 1に記載の混合物。

【請求項6 3】 前記オリゴマーが親油性成分を欠いており、そして前記結合体が水溶性であり、生物膜を通過可能である様に両親性に平衡化されている、請求項6 2に記載の混合物。

【請求項6 4】 前記薬物が、副腎皮質刺激ホルモンペプチド、アドレノメジュリンペプチド、アラツスタチンペプチド、アミリンペプチド、アミロイド β -ターンパク質フラグメントペプチド、アンジオテンシンペプチド、抗生物質ペプチド、抗原性ポリペプチド、抗微生物ペプチド、アボットーシス関連ペプチド、心房性ナトリウム利尿ペプチド、囊細胞ペプチド、ポンベンシペプチド、骨G L Aペプチド、ラジキニンペプチド、脳ナトリウム利尿ペプチド、C -ペプチド、C型ナトリウム利尿ペプチド、カルシトニンペプチド、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、C A R Tペプチド、カソモルフィンペプチド、走化性ペプチド、コレシストキニンペプチド、コロニード刺激因子ペプチド、コルチコルトロビン放出因子ペプチド、コルチコタスタンペプチド、サイトキンペプチド、デルモルフィンペプチド、ダイノルフィンペプチド、エンドルフィンペプチド、エンドセリンペプチド、E T a受容体拮抗ペプチド、E T b受容体拮抗ペプチド、エンケファリンペプチド、フィロネクチンペプチド、ガラニンペプチド、ガストリンペプチド、グレカゴンペプチド、G n -R H合合ペプチド、成長因子ペプチド、成長ホルモンペプチド、G T P -結合ターンパク質フラグメントペプチド、グニアニンペプチド、インヒビンペプチド、インスリンペプチド、インターロイキンペプチド、ラミニンペプチド、レブチンペプチド、ロイコキニンペプチド、黄体形成ホルモン-放出ホルモンペプチド、マストバランペプチド、M C Dペプチド、メラニン細胞刺激ホルモンペプチド、モルフィセプチドペプチド、モチリンペプチド、神経ペプチド、神経ペプチドYペプチド、神経活性因子ペプチド、オレキシンペプチド、オピオイドペプチド、オキシトシンペプチド、P A C A Pペプチド、パンクレアスタンペプチド、脛膜ボリペプチド、前甲状腺ホルモンペプチド、副甲状腺ホルモン関連ペプチド、ペプチドT Yペプチド、プロラクチン-放出ペプチド、ペプチドT Y Yペプチド、レニン-媒體ペプチド、セクレチンペプチド、ソマトスタチンペプチド、サブスタンスPペプチド、タキキニンペプチド、甲

状膜刺激ホルモン-放出ホルモンペプチド、トキシンペプチド、血管作動性腸管ペプチド、パソプレッシンペプチド、及びウイルス関連ペプチドから選択されるポリペプチドである、請求項5 4に記載の混合物。

【請求項6 5】 それぞれの結合体がポリアルキレングリコール成分を含むオリゴマーに結合した薬物を含む結合体の混合物であって、前記混合物が10,000より大きい分散係数(D C) :

【数1】

$$DC = \frac{\left(\sum_{i=1}^n NM_i \right)^2}{\sum_{i=1}^n NM_i \cdot \sum_{i=1}^n M_i - \left(\sum_{i=1}^n NM_i \right)^2}$$

(式中、nがサンプル中の異なる分子の数であり、N_iがサンプル中i番目の分子の数でありM_iがi番目の分子の質量である)を有する混合物。

【請求項6 6】 前記分散係数が100,000より大きい、請求項6 5に記載の混合物。

【請求項6 7】 前記分散係数が500,000より大きい、請求項6 5に記載の混合物。

【請求項6 8】 前記ポリアルキレングリコール成分が低級アルキルポリアルキレングリコール成分である、請求項6 5に記載の混合物。

【請求項6 9】 前記低級アルキルポリアルキレングリコール成分が少なくとも7個のポリアルキレングリコールサブユニットを有する、請求項6 8に記載の混合物。

【請求項7 0】 前記低級アルキルポリアルキレングリコール成分がポリエチレングリコール成分である、請求項6 8に記載の混合物。

【請求項7 1】 前記オリゴマーが更に親油性成分を含む、請求項7 0に記載の混合物。

【請求項7 2】 前記低級アルキルポリアルキレングリコール成分がポリプロビレングリコール成分である、請求項6 8に記載の混合物。

【請求項7 3】 前記ポリプロビレングリコール成分が均一である、請求項7 2に記載の混合物。

【請求項7 4】 前記オリゴマーが親油性成分を欠いており、そして前記結合体が水溶性であり、生物膜を通過可能である様に両親性に平衡化されている、請求項7 3に記載の混合物。

【請求項7 5】 前記薬物が、副腎皮質刺激ホルモンペプチド、アドレノメジュリンペプチド、アラツスタチンペプチド、アミリンペプチド、アミロイド β -ターンパク質フラグメントペプチド、アンジオテンシンペプチド、抗生物質ペプチド、抗原性ポリペプチド、抗微生物ペプチド、アボットーシス関連ペプチド、心房性ナトリウム利尿ペプチド、囊細胞ペプチド、ポンベンシペプチド、骨G L Aペプチド、ラジキニンペプチド、脳ナトリウム

ム利尿ペプチド、C-ペプチド、C型ナトリウム利尿ペプチド、カルシトニンペプチド、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、CARTペプチド、カソモルフィンペプチド、走化性ペプチド、コレシストキニンペプチド、コロニー刺激因子ペプチド、コルチコルトロビン放出因子ペプチド、コルチスタチンペプチド、サイトキンペプチド、デルモルフィンペプチド、ダイノルフィンペプチド、エンドルフィンペプチド、エンドセリンペプチド、ET_a受容体拮抗ペプチド、ET_b受容体拮抗ペプチド、エンケファリンペプチド、フィプロネクチンペプチド、ガラニンペプチド、ガストリンペプチド、グルカゴンペプチド、G_n-R_H会合ペプチド、成長因子ペプチド、成長ホルモンペプチド、GTP-結合タンパク質フラグメントペプチド、グアニリンペプチド、インヒビンペプチド、インスリンペプチド、インターロイキンペプチド、ラミニンペプチド、レブチンペプチド、ロイコキニンペプチド、黄体形成ホルモン-放出ホルモンペプチド、マストラランペプチド、MCDペプチド、メラニン細胞刺激ホルモンペプチド、モルフィセチンペプチド、モチリンペプチド、神経ペプチド、神経ペプチドYペプチド、神経向性因子ペプチド、オレキシンペプチド、オピオイドペプチド、オキシトシンペプチド、PACAPペプチド、バンケレアスタチナペプチド、脳膜ボリペプチド、副甲状腺ホルモンペプチド、副甲状腺ホルモン関連ペプチド、ペプチドTペプチド、プロラクチン-放出ペプチド、ペプチドYYペプチド、レニン-血管質ペプチド、セクレチンペプチド、ソマトスタチナペプチド、サブスタンスPペプチド、タキニンペプチド、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモンペプチド、トキシンペプチド、血管作動性腸管ペプチド、パソプレッシンペプチド、及びウイルス関連ペプチドから成る群から選択されるポリペプチドである、請求項5に記載の混合物。

【請求項7】 それぞれの結合体がオリゴマーに結合した薬物を含み且つ同一数のボリアルキレングリコールサブユニットを有する、結合体の混合物。

【請求項7】 前記ボリアルキレングリコール成分が低級アルキルボリアルキレングリコール成分である、請求項7に記載の混合物。

【請求項7】 前記低級アルキルボリアルキレングリコール成分が少なくとも7個のボリアルキレングリコールサブユニットを有する、請求項7に記載の混合物。

【請求項7】 前記低級アルキルボリアルキレングリコール成分がボリエチレングリコール成分である、請求項7に記載の混合物。

【請求項8】 前記オリゴマーが更に親油性成分を含む、請求項7に記載の混合物。

【請求項8】 前記低級アルキルボリアルキレングリコール成分がボリプロピレングリコール成分である、請求項7に記載の混合物。

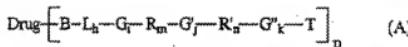
【請求項8】 前記ボリプロピレングリコール成分が均一である、請求項8に記載の混合物。

【請求項8】 前記オリゴマーが親油性成分を欠いており、そして前記結合体が水溶性であり、生物膜を通過可能である様に両親媒性に平衡化されている、請求項8に記載の混合物。

【請求項8】 前記薬物が、副腎皮質刺激ホルモンペプチド、アドレノメジュリンペプチド、アラタスタンペプチド、アミリンペプチド、アミロイド β -ターンパク質フラグメントペプチド、アンジオテンシンペプチド、抗生物質ペプチド、抗原性ボリペプチド、抗微生物ペプチド、アポトーシス関連ペプチド、心房性ナトリウム利尿ペプチド、養鶏胚ペプチド、ボンベンペプチド、骨G_{LA}ペプチド、ブラジキニンペプチド、脳ナトリウム利尿ペプチド、C-ペプチド、C型ナトリウム利尿ペプチド、カルシトニンペプチド、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、CARTペプチド、カソモルフィンペプチド、走化性ペプチド、コレシストキニンペプチド、コロニー刺激因子ペプチド、コルチコルトロビン放出因子ペプチド、コルチスタチンペプチド、サイトキンペプチド、デルモルフィンペプチド、ダイノルフィンペプチド、エンドルフィンペプチド、エンドセリンペプチド、ET_a受容体拮抗ペプチド、ET_b受容体拮抗ペプチド、エンケファリンペプチド、フィプロネクチンペプチド、ガラニンペプチド、ガストリンペプチド、グルカゴンペプチド、G_n-R_H会合ペプチド、成長因子ペプチド、成長ホルモンペプチド、GTP-結合タンパク質フラグメントペプチド、グアニリンペプチド、インヒビンペプチド、インスリンペプチド、インターロイキンペプチド、ラミニンペプチド、レブチンペプチド、ロイコキニンペプチド、黄体形成ホルモン-放出ホルモンペプチド、マストラランペプチド、MCDペプチド、メラニン細胞刺激ホルモンペプチド、モルフィセチンペプチド、モチリンペプチド、神経ペプチド、神経ペプチドYペプチド、神経向性因子ペプチド、オレキシンペプチド、オピオイドペプチド、オキシトシンペプチド、PACAPペプチド、バンケレアスタチナペプチド、脳膜ボリペプチド、副甲状腺ホルモンペプチド、副甲状腺ホルモン関連ペプチド、ペプチドTペプチド、プロラクチン-放出ペプチド、ペプチドYYペプチド、レニン-血管質ペプチド、セクレチンペプチド、ソマトスタチナペプチド、サブスタンスPペプチド、タキニンペプチド、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモンペプチド、トキシンペプチド、血管作動性腸管ペプチド、パソプレッシンペプチド、及びウイルス関連ペプチドから成る群から選択されるポリペプチドである、請求項7に記載の混合物。

【請求項8】 各結合体が同一分子量を有し、且つ次式:

【化1】



(式中: Bが結合成分であり; Lがリンカー成分であり; G, G'及びG''が個々に選択されたスペーサー成分であり; Rが親油性成分であり, R'がポリアルキレンジコール成分であるか, 又はR'が親油性成分であり, Rがポリアルキレンジコール成分であるか; そしてR'が親油性成分であり; Rが端末成分であり; h, i, j, k, m及びnは, Rかポリアルキレンジコール成分である場合には個々に0又は1であり; mは1であり, そしてR'がポリアルキレンジコール成分である場合にはnは1であり; pが1から薬物上にある接合性残基の数までの整数である)を有する, 結合体の混合物。

【請求項8 6】 前記ポリアルキレンジコール成分が低級アルキルポリアルキレンジコール成分である, 請求項8 5に記載の混合物。

【請求項8 7】 前記低級アルキルポリアルキレンジコール成分が少なくとも7個のポリアルキレンジコールサブユニットを有する, 請求項8 6に記載の混合物。

【請求項8 8】 前記低級アルキルポリアルキレンジコール成分がポリエチレンジコール成分である, 請求項8 6に記載の混合物。

【請求項8 9】 Rがポリエチレンジコール成分であり; R'が親油性成分であり; n及びmが1であり; i, j及びkが0である, 請求項8 8に記載の混合物。

【請求項9 0】 Rが親油性成分であり; R'がポリエチレンジコール成分であり; n及びmが1であり; i, j及びkが各々0である, 請求項8 8に記載の混合物。

【請求項9 1】 前記低級アルキルポリアルキレンジコール成分がポリプロピレンジコール成分である, 請求項8 6に記載の混合物。

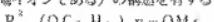
【請求項9 2】 前記ポリプロピレンジコール成分が均一である, 請求項9 1に記載の混合物。

【請求項9 3】 Rがポリプロピレンジコール成分であり; mが1であり; i, j, k及びnがそれぞれ0であり; そして混合物中の各結合体が, 各結合体が水溶性であり且つ生物膜を通過できる様に両親媒性に平衡化されている, 請求項9 2に記載の混合物。

【請求項9 4】 前記薬物が, 副腎皮質刺激ホルモンペプチド, アドレノメジュリンペプチド, アラタスタンペプチド, アミリンペプチド, アミロイド β -ターンパク質フラグメントペプチド, アンジオテンシンペプチド, *



であり; そしてX⁺は陽イオンである)の構造を有する式



である)の構造を有する化合物を含む実質的に単分散の混合物の構造を有する式

* 抗生物質ペプチド, 抗原性ポリペプチド, 抗微生物ペプチド, アボブトーシス関連ペプチド, 心房性ナトリウム利尿ペプチド, 脊髄膜ペプチド, ボンバシンペプチド, 骨G L Aペプチド, ブラジキニンペプチド, 脳ナトリウム利尿ペプチド, C-ペプチド, C型ナトリウム利尿ペプチド, カルシトニンペプチド, カルシトニン遺伝子連ペプチド, C A R Tペプチド, カソモルフィンペプチド, 走化性ペプチド, コレスチトキニンペプチド, コロニー刺激因子ペプチド, コルチコルトロビン放出因子ペプチド, コルチスタチンペプチド, サイトキンペプチド, デルモルフィンペプチド, ダイノルフィンペプチド, エンドルフィンペプチド, エンドセリンペプチド, E T a受容体拮抗ペプチド, E T b受容体拮抗ペプチド, エンケファリンペプチド, フィプロネクチンペプチド, ガラニンペプチド, ガストリンペプチド, グルカゴンペプチド, G n-R H会合ペプチド, 成長因子ペプチド, 成長ホルモンペプチド, C T P-結合タンパク質フラグメントペプチド, ダニアリリンペプチド, インスリンペプチド, インスリンペプチド, インターロイキンペプチド, ラミニンペプチド, レブチンペプチド, リコキニンペプチド, 黄体形成ホルモン-放出ホルモンペプチド, マストバランペプチド, M C Dペプチド, メラニン細胞刺激ホルモンペプチド, モルフィセプチンペプチド, モチリンペプチド, 神経ペプチド, 神経ペプチドYペプチド, 神経向性因子ペプチド, オレキシンペプチド, オピオイドペプチド, オキシトシンペプチド, P A C A Pペプチド, バンクレアスタチンペプチド, 脳膜ボリペプチド, 副甲状腺ホルモンペプチド, 副甲状腺ホルモン関連ペプチド, ペプチドTペプチド, プロラクチン-放出ペプチド, ペプチドY Yペプチド, レニン糞質ペプチド, セクレチンペプチド, ソマトスタンペプチド, サブスタンスPペプチド, タキニンペプチド, 甲状腺刺激ホルモン放出ホルモンペプチド, トキシンペプチド, 血管作動性脇管ペプチド, パソブレッシンペプチド, 以及ウイルス関連ペプチドから成る群から選択されるポリペプチドである, 請求項8 5に記載の混合物。

【請求項9 5】 各結合体がポリエチレンジコール成分を含むオリゴマーに結合した薬物を含む, 結合体の実質的に単分散の混合物を合成する工程であって, 前記工程が, 式1:

(1)

* 化合物を含む実質的に単分散の混合物と, 式11:

(11)

混合物と, 式111:

50



の構造を有するポリマーを含む実質的に単分散の混合物を生じるのに十分な条件の下に反応させ、式Ⅰ-11のポリマーを含む実質的に単分散の混合物を活性化し、薬物と反応できる活性化ポリマーの実質的に単分散の混合物を提供し、各結合体が $m+n$ 個のサブユニットを有するポリエチレンゲリコール成分を含むオリゴマーに結合した薬物を含む結合体の実質的に単分散の混合物を生じるのに十分な条件の下に、活性化ポリマーの実質的に単分散の混合物と薬物の実質的に単分散の混合物とを反応させることを含む、工程。

*【請求項9-6】前記R²が脂肪酸成分又は脂肪酸成分のエステルである、請求項9-5に記載の工程。

【請求項9-7】前記脂肪酸成分又は脂肪酸成分のエステルが、少なくとも5個の炭素原子の長さのアルキル成分を含む、請求項9-6に記載の工程。

【請求項9-8】R²がメチル基である、請求項9-5に記載の工程。

【請求項9-9】式V:



の構造を有する化合物を含む実質的に単分散の混合物とメタヌルホルヒルハロゲン化物とを、式Ⅰ-1:

(11)

(式中のR²は親油性成分である)の構造を有する化合物を含む実質的に単分散の混合物と、式Ⅰ-1:

(VIII)

★実質的に単分散の混合物とを、式V-1-1:

(VIII-1)

含む、請求項9-5に記載の工程。

【発明の詳細な説明】

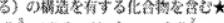
【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は薬物-オリゴマー結合体に関する。

【0002】

【従来の技術】タンパク質及びポリペプチドのような医薬活性分子は、薬物-オリゴマー結合体の多分散混合物を提供することを目的としてポリエチレンゲリコールの多分散混合物又はポリマーを含むポリエチレンゲリコールの多分散混合物と結合されてきた。例えばDavisらの米国特許第4,179,337号は、インスリンのようなポリペプチドと例えばユニオンカーバイト社(Union Carbide)より供給されているMPEG-1900及びMPEG-5000のような各種ポリエチレンゲリコールとの結合を提案している。Greene et alの米国特許第5,567,422号は生物学的に活性な核糖体、5,000ダルトンの数平均分子量を有するm-PAGE-OH(ユニオンカーバイト)との結合を提案している。Greene et alの米国特許第5,405,877号は、ウシヘモグロビンと、5,000ダルトンの数平均分子量を有するm-PAGEカルボン酸を使用し調製されたチアゾリジンチオオン活性化PEGと反応させることを提案している。Erkwall et alの米国特許第5,359,030号は、インスリンのようなポリペプチドとポリエチレンゲリコール修飾グリコシル化ポリマー及びポリエチレンゲリコール修飾脂肪酸ポリマーとを結合させることを提案する。この特許では、各組合せにより生ずるポリマーの数平均分子量は約5

【請求項10-0】式V-1:

(式中、R²はベンジル、トリチル又はTHPであり、X₂⁺は陽イオンである)の構造を有する化合物を含む★20

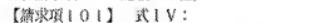
の構造を有する化合物を含む実質的に単分散の混合物を生じるのに十分な条件の下に反応させ、

式V-1-1の構造を有する化合物を含む実質的に単分散の混合物を、式V:



の構造を有する化合物を含む実質的に単分散の混合物を提供するのに十分な条件の下に反応させることを更に含む、請求項9-5に記載の工程。

【請求項10-1】式IV:



の構造を有する化合物を含む実質的に単分散の混合物を、式I:



の構造を有する化合物を含む実質的に単分散の混合物を生じるのに十分な条件の下に反応させることを更に含む、請求項9-5に記載の工程。

【請求項10-2】実質的に単分散の混合物の活性化は、前記式Ⅰ-11のポリマーの実質的に単分散の混合物とN-ヒドロキシスルシンイミドとを反応させ、薬物と反応できる活性化ポリマーを生じることを含む、請求項9-5に記載の工程。

【請求項10-3】前記薬物がポリペプチドであり、前記活性化ポリマーの実質的に単分散の混合物と、ポリペプチドの実質的に単分散の混合物との反応が、活性化ポリマーの実質的に単分散の混合物とポリペプチドの1又はそれ以上のアミノ酸基を反応させて、結合体の実質的に単分散の混合物を提供することを含み、各結合体は、 $m+n$ 個のサブユニットを有するポリエチレンゲリコール成分を含むオリゴマーに結合したポリペプチドを

0りから約10,000ダルトンの範囲であることが好ましい。PEGは典型的にはエチレンオキシドの塩基触媒型閉環重合により作られる。反応は、エチレングリコールにエチレンオキシドを、触媒としての水酸化カリウムと共に加えることで開始される。このプロセスは所定の分子量範囲内にある数平均分子量を有するポリエチレングリコールポリマーの多分散混合物を生ずる。例えば、ウイスコンシン州、ミルウォーキーのシグマーアルドリッヂ社より発売されているPEG製品は、PEG 400 (M_w 380-420) ; PEG 1,000 (M_w 950-1,050) ; PEG 1,500 (M_w 1,400-1,600) 及び PEG 2,000 (M_w 1,900-2,200) のような多分散混合物の形で提供される。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】ポリアルキレングリコールを含む薬物-オリゴマー結合体の多分散混合物の提供が望まれる。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明の実施形態によるポリアルキレングリコールを含む薬物-オリゴマー結合体の混合物は、同様の結合体の多分散混合物にあって本発明による混合物と同一数平均分子量を有する多分散混合物に比べ、より高いインピボ活性を有する。この高活性の結果、必要とされる投与量は少なくなるだろう。さらに、本発明の実施形態によるポリアルキレングリコールを含む薬物-オリゴマー結合体の混合物は、同様の結合体の多分散混合物に比べ胸内のインピトロモルモを生存させることについてより有効であろう。更に、本発明の実施形態によるポリアルキレングリコールを含む薬物-オリゴマー結合体の混合物は、同様の結合体の多分散混合物に比べ被験者間での変動を小さくするだろう。

【0005】本発明の実施形態によれば、ポリエチレングリコール成分を含んでいるオリゴマーに結合された薬物をそれぞれが含んでいる結合体の実質的単分散混合物が提供される。混合物は好ましくは単分散の混合物であり、より好ましくは純粋な単分散の混合物である。ポリアルキレングリコール成分は、好ましくは少なくとも2、3又は4個のポリアルキレングリコールサブユニットを有する。最も好ましくは、ポリアルキレングリコール成分は、少なくとも7個のポリアルキレングリコールサブユニットを有する。ポリアルキレングリコール成分は好ましくはポリエチレングリコール成分又はポリプロピレングリコール成分である。オリゴマーは好ましくは親油性成分を更に含む。結合体は好ましくは、結合体が水溶性であり且つ生物膜を通過できる様に両親媒性に平衡化されている。オリゴマーは非加水分解性結合により薬物と共有結合している第1ポリアルキレングリコール成分及び加水分解性結合によって第1ポリアルキレングリコール成分と共有結合している第2ポリアルキレングリコール成分と共有結合している第2ポリアルキレングリコール成分を含んでよい。

【0006】本発明の別の実施形態によれば、各結合体がポリアルキレングリコール成分を含むオリゴマーに結合した薬物を含んでいる結合体の実質的単分散混合物にあって、混合物が実質的単分散混合物と同一の数平均分子量を有している薬物-オリゴマー結合体の多分散混合物のインピボ活性に比べてより大きなインピボ活性を有している実質的単分散混合物が提供される。

【0007】本発明の別の実施形態によれば、各結合体がポリアルキレングリコール成分を含むオリゴマーに結合した薬物を含んでいる結合体の実質的単分散混合物にあって、混合物が実質的単分散混合物と同一の数平均分子量を有している薬物-オリゴマー結合体の多分散混合物のインピトロ活性に比べてより大きなインピトロ活性を有している実質的単分散混合物が提供される。

【0008】本発明の別の実施形態によれば、各結合体がポリアルキレングリコール成分を含むオリゴマーに結合した薬物を含む結合体の実質的単分散混合物にあって、混合物が実質的単分散混合物と同一の数平均分子量を有する薬物-オリゴマー結合体の多分散混合物のインピトロ活性に比べてより大きなインピトロ活性を有している実質的単分散混合物が提供される。

【0009】本発明のさらにつ別の実施形態によれば、各結合体がポリアルキレングリコール成分を含むオリゴマーに結合した薬物を含む結合体の実質的単分散混合物にあって、混合物が実質的単分散混合物と同一の数平均分子量を有する薬物-オリゴマー結合体の多分散混合物のキモトリプシンによる分解に対する抵抗性と比べた場合にキモトリプシンによる分解に対し高い抵抗性を有している実質的単分散混合物が提供される。

【0010】本発明の更に別の実施形態によれば、各結合体がポリアルキレングリコール成分を含むオリゴマーに結合した薬物を含む結合体の混合物にあって、混合物が約2ダルトンより小さい標準偏差を有する分子量分布を有している結合体の混合物が提供される。

【0011】本発明の更に別の実施形態によれば、各結合体がポリアルキレングリコール成分を含むオリゴマーに結合した薬物を含む結合体の混合物にあって、混合物が10,000より大きな分散係数(DC)を有するものであり、DCが

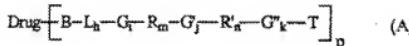
【数2】

$$DC = \frac{\left(\sum_{i=1}^n NM_i \right)^2}{\sum_{i=1}^n NM_i^2 \sum_{i=1}^n N_i - \left(\sum_{i=1}^n NM_i \right)^2}$$

(式中: nがサンプル中の異なる分子の数であり; N_iがサンプル中にあるi番目の分子の数であり;そしてM_iがi番目の分子の質量である。) である結合体の混合

物が提供される。

【0012】本発明の別の実施形態によれば、各結合体がオリゴマーに結合した薬物を含み、同一の数のポリアルキレングリコールサブユニットを有する、結合体の混合物をが提供される。



(式中: Bが結合成分であり; Lがリンカー成分であり; G, G'及びG''が個々に選択されたスペーサー成分であり; Rが親油性成分でありR'がポリアルキレングリコール成分であるか、又はR'が親油性成分でありRがポリアルキレングリコール成分であり; Tが末端成分であり; h, i, j, k, m及びnはRがポリアルキレングリコール成分である場合には独立に0又は1であり; mは1であり、そしてR'がポリアルキレングリコール成分である場合にはnは1であり; pが1から薬物上にある求核性残基の数までの整数である)を有する、結合体の混合物が提供される。

【0014】本発明の結合体の混合物を含む医薬品組成物及びそれら医薬品組成物の有効量を投与することで治療を必要としている被験者の病的状態を治療する方法も提供される。さらに、このような結合体混合物を合成する方法が提供される。

【0015】本発明の実施形態による薬物-オリゴマー結合体の混合物は、通常の多分散性薬物オリゴマー結合体の混合物に比べた場合のインビポ活性の増加及び/又は被験者間変動の低下、及び/又はキモトリシブシによる分解の低下を提供する。

【0016】
【発明の実施の形態】本発明はここに記載の好適実施形態に申し記述されるだろう。しかし、これらの実施形態は、発明を両示することを目的とするものであり、クレームにより規定される発明の範囲を限定することを意图しないことを理解すべきである。

【0017】ここに使用される場合、用語「非多分散」は、Davisらの米国特許第4, 179, 337号; Greenwaldらの米国特許第5, 567, 422号; Greenwaldらの米国特許第5, 405, 877号; 及びEkwuribiaの米国特許第5, 359, 030号に記載の多分散混合物と対照的である分散性を有する化合物の混合物を記載するのに用いられる。

【0018】ここで使用されるように、用語「実質的単分散」は混合物中の化合物の少なくとも約95%が同一分子量を有する化合物の混合物を記載するのに用いられる。

【0019】ここで使用されるように、用語「単分散」は混合物中の化合物の約100%が同一分子量を有する化合物の混合物を記載するのに用いられる。

【0020】ここで使用されるように、用語「実質的に

* 【0013】本発明の更に別の実施形態によれば、各結合体がポリアルキレングリコール成分を有し、且つ次式:

【化2】

*

純粹な単分散」は、混合物中の化合物の少なくとも約95%が同一分子量及び同一分子構造を有する化合物であることを記載するのに用いられる。従って、実質的に純粹な単分散の混合物は実施的単分散の混合物であるが、実質的単分散混合物は必ずしも実質的に純粹な単分散の混合物ではない。

【0021】ここで使用されるように、用語「純粹単分散」は混合物中の化合物の約100%が同一分子量及び同一分子構造を有する化合物の混合物であることを記載するのに用いられる。即ち純粹単分散の混合物は単分散の混合物であるが、単分散の混合物は必ずしも純粹単分散の混合物ではない。

【0022】ここで使用されるように、用語「重量平均分子量」は、混合物中のある分子の重量率に、混合物中の各分子の分子質量をかけた積の合計として定義される。「重量平均分子量」はシンボルM_wで表される。

【0023】ここで使用されるように、用語「数平均分子量」は、混合物の総重量を混合物中の分子数で除したものとして定義され、シンボルM_nで表される。

【0024】ここで使用されるように、用語「分散計数」(D_C)は次式:

【数3】

$$D_C = \frac{\left(\sum_{i=1}^n NM_i \right)^2}{\sum_{i=1}^n NM_i^2 \sum_{i=1}^n N_i - \left(\sum_{i=1}^n NM_i \right)^2}$$

(式中、nはサンプル中の異なる分子の数であり; N_iはサンプル中にあるi番目の分子の数であり; そしてM_iはi番目の分子の質量である)により規定される。

【0025】ここで使用されるように、用語「被験者内変動」は、異なる時間に被験者に同一用量の薬物又は医薬品組成物を投与した場合の、同一被験者間に生じた活性の変動を意味する。

【0026】ここで使用されるように、用語「被験者間変動」は、各被験者に同一用量の特定薬物又は医薬品組成物を投与した場合の、2又はそれ以上の被験者間に見られる活性の変動を意味する。

【0027】ここで使用されるように、「ポリアルキレングリコール」はポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール及びポリブチレングリコールのような直

鎖型は枝分かれ型ポリアルキレングリコールポリマーを表し、ポリアルキレングリコールのモノアルキルエーテルを含む。用語「ポリアルキレングリコールサブユニット」は單一のポリアルキレングリコール単位を意味する。例えば、ポリエチレングリコールサブユニットは $-O-CH_2-CH_2-O-$ である。

【0028】ここで使用されるように、用語「親油性」は、脂肪中への溶解能及び/又は生物膜を通過する、相互作用する及び/又は横切る能力を意味し、用語「親油性成分」又は「親油体」は親油性及び/又は別の化学成分に結合した時にその化学成分の親油性を増加させる物質を意味する。親油性成分の例にはアルキル、脂肪酸、脂肪酸エチル、コレステリル、アダマンチル等があるが、これらに限定されない。

【0029】ここで使用されるように、用語「低級アルキル」は1ないし5個の炭素原子を有する置換型又は非置換型アルキル成分を表す。

【0030】ここで使用されるように、用語「高級アルキル」は6個以上の炭素原子を有する置換型又は非置換型アルキル成分を表す。

【0031】ここで使用されるように、用語「薬物」は、本発明の方法で結合可能である治療用化合物を表す。本発明に有用な治療用化合物の代表的被選定分類は、次の治療薬分類に属するものを含む：ACE-阻害剤；抗鉄心筋薬；抗不整脈薬；抗癪癲薬；抗コレステロール血栓薬；抗血凝葉；抗下痢薬；抗下痢製剤；抗ヒスタミン薬；抗高血圧薬；抗感染薬；抗炎症薬；抗脂質薬；抗鐵病薬；抗吐吐剤；抗脳卒中剤；抗甲状腺製剤；抗腫瘍薬；抗咳薬；抗尿薬；抗ウイルス薬；アカネ薬；アルカロイド；アミノ酸製剤；同化葉；鎮痛薬；麻酔薬；血管新生阻害剤；制酸剤；抗胃炎薬；抗生物質；抗凝固葉；制吐剤；抗体薬；抗寄生虫薬；抗精神病薬；抗発熱剤；抗痙攣剤；不安緩和剤；食欲増進剤；食欲抑制剤；B遮断薬；気管支擴張剤；心臓血管薬；脳血管拡張剤；カリート剤；コレステロールキニン拮抗薬；化学療法剤；認識活性化剤；避妊薬；冠動脈拡張剤；喉頭制剤；歯周除去剤；消臭剤；皮膚科薬；糖尿病薬；利尿剤；皮膚軟化薬；麝香；通血薬；排卵誘発剤；抗真菌薬；胃腸薬；成長制御薬；ホルモン置換薬；高血圧薬；低血糖薬；緩下剤；偏頭痛治療薬；ミネラル補給剤；粘膜溶解剤；潤眼薬；神経弛緩薬；神経筋薬；N₅AD₅S；栄養補給薬；末梢血管弛緩薬；ポリペプチド；プロスタグランジン；向精神薬；レニン抑制剤；呼吸器官刺激剤；ステロイド；興奮剤；交感神經抑制剤；甲状腺製剤；トランキライザー；子宮弛緩剤；膝製剤；血管収縮薬；血管拡張剤；自閉剤；ビタミン及び創傷治療薬。

【0032】薬物は好ましくはポリペプチドである。本発明に有用であるポリペプチドの非限定例は以下を含む：ACTH、ヒト；ACTH₁₋₁₀；ACTH₁₋₅₀；

ヒト；ACTH₁₋₁₆、ヒト；ACTH₁₋₁₇；ACTH₁₋₂₄、ヒト；ACTH₄₋₁₀；ACTH₄₋₁₁；ACTH₆₋₂₄；ACTH₇₋₃₈、ヒト；ACTH₁₈₋₃₉、ヒト；ACTH、ラット；ACTH₁₂₋₃₉、ラット； β -細胞トロビン（ACTH₂₂₋₃₉）；ビオチニル-ACTH₁₋₂₄、ヒト；ビオチニル-ACTH₇₋₃₈；ヒト；コルチコステチン、ウサギ；[Met⁽⁰⁾、DLys⁸、Phe⁹]ACTH₄₋₉、ヒト；[Met⁽⁰⁾、DLys⁸、Phe⁹]ACTH₄₋₉、ヒト；N-アセチル、ACTH₁₋₁₇、ヒト；及びエビラチドを含む副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）ペプチドであるが、これらに限定されない。

【0033】アドレノメデュリンペプチド：これは、アドレノメデュリン、アドレノメデュリン₁₋₅₂、ヒト；アドレノメデュリン₁₋₁₂、ヒト；アドレノメデュリン₁₋₃₋₅₂、ヒト；アドレノメデュリン₂₋₂₋₅₂、ヒト；プロ-アドレノメデュリン₄₋₅₋₉₂、ヒト；プロ-アドレノメデュリン₁₋₅₃₋₁₈₆、ヒト；アドレノメデュリン₁₋₅₂、ブタ；プロ-アドレノメデュリン（N-20）、ブタ；アドレノメデュリン₁₋₅₀、ラット；アドレノメデュリン₁₋₁₋₅₀、ラット及びプロAM-N-20（プロアドレノメデュリンN-端末20ペプチド）、ラットを含むが、これらに限定されない。

【0034】アラスタチン（アラタ体抑制ホルモン）ペプチド：これは、アラスタチンI；アラスタチンII；アラスタチンIII；及びアラスタチンIVを含むが、これらに限定されない。

【0035】アミリンペプチド：これは、アセチル-アミリン₈₋₃₇、ヒト；アセチル化アミリン₈₋₃₇、ラット；AC187アミリン拮抗剤；AC253アミリン拮抗剤；AC626アミリン拮抗剤；アミリン₈₋₃₇、ヒト；アミリン（IAPP）ネコ；アミリン（インスリノーマ又は島アミロイドポリペプチド（IAPP））；アミリンアミド、ヒト；アミリン₁₋₁₃（糖尿病会合ペプチド1-13）、ヒト；アミリン₂₀₋₂₉（IAPP₂₀₋₂₉）、ヒト；AC625アミリン拮抗剤；アミリン₈₋₃₇、ヒト；アミリン（IAPP）ネコ；アミリン、ラット；アミリン₈₋₃₇、ラット；ビオチニル-アミリン、ラット；及びビオチニル-アミリンアミド、ヒトを含むが、これらに限定されない。

【0036】アミロイド β -ターンパク質フラグメントペプチド：これは、アルツハイマー病 β -ターンパク質₁₋₂₋₂₈（SP17）；アミロイド β -ターンパク質₂₋₅₋₃₅；アミロイド β /A4-ターンパク質前体₃₋₂₈₋₃₃₋₂；アミロイド β /A4ターンパク質前体₃₋₂₈₋₃₃₋₂；アミロイド β /A4ターンパク質₁₋₄₋₃；アミロイド β ターンパク質₁₋₄₋₂；アミロイド β -

タンパク質1-40:アミロイド β -ターンパク質10-20:アミロイド β -ターンパク質22-35:アルツハイマー病 β -ターンパク質(S P 28): β -アミロイドペプチド1-42、ラット; β -アミロイドペプチド1-40、ラット; β -アミロイド1-11: β -アミロイド31-35: β -アミロイド32-35: β -アミロイド35-25: β -アミロイド/A 4ターンパク質前駆体96-110: β -アミロイド前駆体タンパク質657-676: β -アミロイド1-38;[G1n¹¹]-アルツハイマー病 β -ターンパク質;[G1n¹¹]- β -アミロイド1-40;[G1n²²]- β -アミロイド6-40:アルツハイマー病アミロイドの非-A β 成分(NAC):P3、(A β 17-40)アルツハイマー病アミロイド β -ペプチド;及び5AP(血清アミロイドP成分)194-204を含むが、これらに限定されない。

【0037】アングオテンシンペプチド:これは、A-779:A I a-P r o-G l y-アングオテンシンI I:[I I e³、V a l⁵]-アングオテンシンI I;アングオテンシンI I I抗ペプチド;アングオテンシンフラグメント108-122;アングオテンシンフラグメント108-123;アングオテンシンI 变換酵素阻害剤;アングオテンシンI 、ヒト;アングオテンシンI 变換酵素基質;アングオテンシンI I-7、ヒト;アングオペプチド;アングオテンシンI I 、ヒト;アングオテンシンI I抗ペプチド;アングオテンシンI I-1-4、ヒト;アングオテンシンI I 3-8、ヒト;アングオテンシンI I 4-8、ヒト;アングオテンシンI I 5-8、ヒト;アングオテンシンI I I ([D e s-A s p¹]-アングオテンシンI I)、ヒト;アングオテンシンI I I阻害剤([I I e¹]-アングオテンシンI I I);アングオテンシンI 变換酵素阻害剤(Neothunnus macropetrus);[A s n¹、V a l⁵]-アングオテンシンI 、アンコウ:[A s n¹、V a l⁵、A s n³]-アングオテンシンI 、サケ:[A s n¹、V a l⁵、G l y⁹]-アングオテンシンI 、ウナギ:[A s n¹、V a l⁵]-アングオテンシンI 1-7、ウナギ、アンコウ、サケ:[A s n¹、V a l⁵]-アングオテンシンI I;ビオチニル-アングオテンシンI 、ヒト;ビオチニル-アングオテンシンI I 、ヒト;ビオチニル-A I a-A I a-A I a-アンゴテンシンI I;[D e s-A s p¹]-アングオテンシンI 、ヒト;[P a-A m i n o f e n i l l a l a n i n g⁶]-アングオテンシンI I;レニン基質(アングオテンシン- α 1-13)、ヒト;ブレアングオテンシン- α 1-14(レニン基質テラデカペプチド)、ヒト;レニン基質テラデカペプチド(アングオテンシンI 1-14)、ブタ:[S a r¹]-アングオテンシンI I、[S a r¹]-アングオテンシンI I-7アミド:[S a r¹、A l a⁸]-アングオテ

ンシンI I:[S a r¹、I I e³]-アングオテンシンI I、[S a r¹、T h r⁷]-アングオテンシンI I:[S a r¹、T y r(M e)¹]-アングオテンシンI I(サルメシン);[S a r¹、V a l⁵、A l a⁸]-アングオテンシンI I;[S a r¹、I I e³]-アングオテンシンI I I;[S a r¹、V a l⁵]-アングオテンシンI I I;[V a l¹]-アングオテンシンI I:[V a l¹、A s n¹]-アングオテンシンI 、ウシガエル;及び[V a l¹、S e r⁵]-アングオテンシンI 、ニワトリを含むがこれに限定されない。

【0038】A c-S Q N Y:バクテンネシン、ウシ;C A P 3 7(20-44);カルボメトキカルボニル-D P r o-D P h e-O B z I;C D 3 6ペプチドP 139-155;C D 3 6ペプチドP 93-110;セクロビンA-メリチンハイブリッドペプチド[C A (1-7)M(2-9)N H 2];セクロビンB、逆離體;C Y S(B z I)84 C Dフラグメント81-92;デフェニン(ヒト)H N P-2;デルマセプチン;免疫刺激ペプチド;ヒト:ラクトフェリシン、ウシ(B L F C);及びマガイニンスペーサーを含むがこれに限定されない抗生物質ペプチド。

【0039】アデノウイルス:炭素病;百日咳菌;ボツリヌス中毒;ウシ鼻氣管炎;カタル球菌;イヌ肝炎;イヌジスモンバ;クラミジア;コレラ;エクシジウムウム;牛痘;サイトメガロウイルス;デング熱;デングトキソプラズマ症;ジフチリア;膿炎;病毒原性大腸菌;エブシタインバーウイルス;ウマ脛背龍炎;ウマ伝染性貧血症;ウマインフルエンザ;ウマ肺炎;ウマライノウイルス;大腸菌;ネコ白血病;フラビウイルス;グロブリン;h型ヘモフィルスインフルエンザ;ヘモフィルスインフルエンザ;インフルエンザ菌;ヘモフィルス百日咳;ヘリコバクターピロ;ヘモフィルス;肝炎:A型肝炎;B型肝炎;C型肝炎;ヘルペスウイルス;H I V;H I V-1ウイルス;H I V-2ウイルス;H T L V;インフルエンザ;日本脳炎;クレブシラ種;レジオネラ;ニューモフィラ;リーシュマニア;ハンセン病;ライム病;マラリア免疫原;麻疹;皰膜炎;皰膜炎菌;皰膜炎菌ボリサッカライド群A;皰膜炎菌ボリサッカライドブループC;流行性耳下腺炎;流行性耳下腺炎ウイルス;マイコバクテリア;ヒト型結核菌;ナイセリア;淋菌;皰膜炎菌;ヒツジブルータング;ヒツジ皰膜炎;乳頭瘤;パラインフルエンザ;パラミクソウイルス;百日咳;ペスト;肺炎球菌;ニューモシラス;カリニ;肺炎;ボリオウイルス;プロテウス種;綠膿菌;狂犬病;シンシチアルウイルス;ロタウイルス;風疹;サルモネラ;住血吸虫;赤痢菌;サル免疫不全ウイルス;瘧疾;黄色ブドウ球菌;ブドウ球菌種;肺炎鏈球菌;化膿連鎖菌;連鎖球菌種;ブタインフルエンザ;破傷風;梅

毒トレボネーマ；チフス；ワクシニア；水痘带状疱疹ウイルス及びビリオコレラを含むがこれに限定されない、病気及び／又は病気の原因に対する亢進された免疫反応を惹起でき、免疫反応を高め、及び／又は免疫効果の反応を誘導できる抗原性ポリペプチド。

【0040】ブフォリンI；ブフォリンII；セクロビンA；セクロビンB；セクロビンP；、ブタ；ガエグリン2 (Rana rugosa)；ガエグリン5 (Rana rugosa)；インドリシジン；プロテグリーン-(PG)-I；マガイニンI；及びマガイニン2；及びT-22 [Tyr5, 12, Lys7] -ポリーフェルヌシンIIペプチドを含むが、これらに限定されない抗纖維ペプチド。

【0041】アルツハイマー病βタタンパク質 (5P28)；カブライン阻害剤ペプチド；カブサー-ゼー-1阻害剤V；カブサー-ゼー-3、基質IV；カブサー-ゼー-1阻害剤I、細胞透過程；カスバ-ゼー-1阻害剤V；カスバ-ゼー-1基質V、萤光性；カスバ-ゼー-1基質V、萤光性；カスバ-ゼー-3阻害剤I、細胞透過程；カスバ-ゼー-6 ICE阻害剤III；[Des-Ac, ピオチン]-ICE阻害剤III；IL-1B変換酵素 (ICE) 阻害剤I；IL-1B変換酵素阻害剤 (ICE) 基質IV；MDL28170；及びMG-132を含むがこれらに限定されないアボトーシス関連ペプチド。

【0042】 α -ANP (α -c-hANP)、ニフトリ；アンタチン；ANP1-11、ラット；ANP8-30、カエル；ANP11-30、カエル；ANP-21 (fANP-21)、カエル；ANP-24 (fANP-24)、カエル；ANP-30、カエル；ANPフラグメント5-28、ヒト、イヌ；ANP-7-23、ヒト；ANPフラグメント7-28、ヒト、イヌ； α -心房性ナトリウム利尿ポリペプチド1-28、ヒト、イヌA7-1915、ラット；心房性ナトリウム利尿因子8-33、ラット；心房性ナトリウム利尿ポリペプチド3-28、ヒト；心房性ナトリウム利尿ポリペプチド4-28、ヒト、イヌ；心房性ナトリウム利尿ポリペプチド5-27；ヒト；心房性ナトリウム利尿性ペプチド (ANP)、ウナギ；アトリオペプチニ、ラット、ウサギ、マウス；アトリオペプチニI、ラット、ウサギ、マウス；アトリオペプチニII、ラット、ウサギ、マウス；心房性ナトリウム利尿因子 (rANF)、ラット、オーリクリンA (ラットANF126-149)；オーリクリンB (ラットANF126-150)； β -ANP (1-28、ダイマー、アンチバラレル)； β -rANF17-48；ピオチニル- α -ANP1-28、ヒト、イヌ；ピオチニル-心房性利尿因子 (ピオチニル-rANF)、ラット、カルジョジラチン1-16、ヒト；C-ANF4-23、ラット；Des-Cys¹²¹、Cys¹²²]-心房性利尿因子I 04-126、ラット；[Met(O)²] ANP1-50

-28、ヒト；[Mpr²、DA1a⁸] ANP7-22、アミド、ラット；ブレブロ-ANF104-116、ヒト；ブレブロ-ANF26-55 (ブロANF1-30)、ヒト；ブレブロ-ANF56-92 (ブロANF31-67)、ヒト；ブレブロ-ANF104-123、ヒト；[Tyr⁹]-アトリペプチニI、ラット、ウサギ、マウス；[Tyr⁹]-アトリペプチニI、ラット、ウサギ、マウス；[Tyr⁹]-ブレブロANF104-123、ヒト；ウロジラチン (CDD/ANP95-126)；心室性ナトリウム利尿ペプチド (VNP)、ウナギ；及び心室性ナトリウムペプチド (VNP)、ニジマスを含むがこれに限定されない心房性ナトリウム利尿ペプチド。

【0043】 α -囊細胞ペプチド； α -囊細胞ペプチド1-9； α -囊細胞ペプチド1-8； α -囊細胞ペプチド1-7； β -囊細胞因子；及びガムマ-囊細胞因子を含むがこれに限定されない囊細胞ペプチド。

【0044】 α -s1カゼイン101-123 (牛乳)；ピオチニル-ポンベシン；ポンベシン8-14；ポンベシン [Leu¹²-psi(CH₂ NH)Leu¹³]-ポンベシン；[D-Phe⁹、Des-Met¹⁴]-ポンベシン6-14エチルアミド；[DPhe¹²]-ポンベシン；[DPhe¹²、Leu¹⁴]-ポンベシン、[Tyr⁴]-ポンベシン及び[Tyr⁴、D-Phe¹²]-ポンベシンを含むがこれらに限定されないポンベシンペプチド。

【0045】骨GLAタンパク質；骨GLAタンパク質45-49；[Glu¹⁷、Gla^{23, 24}]-オステオカルシン1-49、ヒト；ミクロペプチド-2 (M-2-2)；オステオカルシン1-49ヒト；オステオカルシン3-7-49、ヒト；及び[Tyr²³、Phe^{24, 25}]-骨GLAタンパク質38-49、ヒトを含むがこれに限定されない骨GLAペプチド (BGP)。

【0046】[A1a^{2, 8}、des-P_{Pro}⁹]-ブラジキニン；ブラジキニン；ブラジキニン (ホウフィン-ガ)；ブラジキニン増強ペプチド；ブラジキニン1-3；ブラジキニン1-5；ブラジキニン1-6；ブラジキニン1-7；ブラジキニン2-7；ブラジキニン2-9；[D-Phe⁷] ブラジキニン；[Des-Ar_g⁹] ブラジキニン；[Des-Ar_g⁹] -Lys-ブラジキニン (Des-Ar_g⁹) -カリジン；[D-N-Me-Phe⁷]-ブラジキニン；[Des-Ar_g⁹、Leu⁸]-ブラジキニン；Lys-ブラジキニン (カリジン)；Lys-[Des-Ar_g⁹、Leu⁸]-ブラジキニン (Des-Ar_g⁹、Leu⁸) -カリジン；[Lys⁵-Hy⁹]-ブラジキニン；オバキニン；[Lys⁵、A_{1a}²]-ブラジキニン；Met-Lys-ブラジキニン；ペプチドK12ブラジキニン増強ペプチド；[(pGly¹) Phe^{2, 9}]-ブラジキニン；T-キニン (T-

Le-Ser- β -ラジキニン) ; [Tbi¹⁻⁵] 、D-Phe⁶] - β -ラジキニン ; [Tyr⁷] - β -ラジキニン ; [Tyr⁸] - β -ラジキニン；及びカリクレインを含むがこれに限定されないラジキニンペプチド。

【0047】BNP32、イヌ；BNP様ペプチド、ウナギ；BNP-32、ヒト；BNP-45、マウス；BNP-26、ブタ；BNP-32、ブタ；ビオチニル-BNP-32、ブタ；BNP-32、ラット；ビオチニル-BNP-32、ラット；BNP-45 (BNP51-95、5K心臓ナトリウム利尿ペプチド) 、ラット；及び[Tyr¹⁻⁵] -BNP1-32、ヒトを含むが、これに限定されない個ナトリウム利尿ペプチド。

【0048】C-ペプチド、及び[Tyr¹⁻⁵] -C-ペプチド、ヒトを含むが、これに限定されないC-ペプチド。

【0049】C型ナトリウム利尿ペプチド、ニワトリ；C型ナトリウム利尿ペプチド-22 (CNP-22) 、ブタ、ラット、ヒト；C型ナトリウム利尿ペプチド-53 (CNP-53) 、ヒト；C型ナトリウム利尿ペプチド-53 (CNP-53) 、ブタ、ラット；C型ナトリウム利尿ペプチド-53 (ブタ、ラット) 1-29 (CNP-53-1-29) ；ブレブロ-CNP1-27、ラット；ブレブロ-CNP30-50、ブタ、ラット；バソナトリンペプチド (VNP) ；及び[Tyr¹⁻⁵] -C型ナトリウム利尿ペプチド-22 ([Tyr¹⁻⁵] -CNP-22) を含むが、これに限定されないC-型ナトリウム利尿ペプチド。

【0050】ビオチニル-カルシトニン、ヒト；ビオチニル-カルシトニン、ラット；ビオチニル-カルシトニン、サケ；カルシトニン、ニワトリ；カルシトニン、ウナギ；カルシトニン、ヒト；カルシトニン、ブタ；カルシトニン、ラット；カルシトニン、サケ；カルシトニン1-7、ヒト；カルシトニン8-32、サケ；カタカルシン (PDN-21) (C-プロカルシトニン) ；及びN-プロCT (アミノ末端プロカルシトニン切断ペプチド) 、ヒトを含むがこれに限定されないカルシトニンペプチド。

【0051】アセチル- α -CGRP19-37、ヒト； α -CGRP19-37、ヒト； α -CGRP23-37、ヒト；ビオチニル-CGRP、ヒト；ビオチニル-CGRP1-11、ヒト；ビオチニル-CGRP、ラット； β -CGRP、ラット；ビオチニル- β -CGRP、ラット；CGRP、ラット、CGRP、ヒト、カルシトニンC-末端近接ペプチド；CGRP1-19、ヒト；CGRP20-37、ヒト；CGRP8-37、ヒト；CGRP1-11、ヒト；CGRP、ラット；CGRP8-37、ラット；CGRP30-37；ラット；CGRP31-37、ラット；CGRP32-37、ラット；CGRP33-3

7、ラット；CGRP31-37、ラット；C-[Cys (Ac)¹⁻⁵] -CGRP；エラクトニン；[Tyr¹⁻⁵] -CGRP、ヒト；[Tyr¹⁻⁵] -CGRP1-1ヒト；CGRP28-37、ラット；[Tyr¹⁻⁵] -CGRP、ラット；及び[Tyr¹⁻⁵] -CGRP22-37、ラットを含むが、これに限定されないカルシトニン遺伝子関連ペプチド。

【0052】CART、ヒト；CART55-102、ヒト；CART、ラット；及びCART55-102、10 ラットを含むがこれに限定されないCARTペプチド。 β -カソモルフィン、ヒト； β -カソモルフィン1-3； β -カソモルフィン1-3、アミド； β -カソモルフィン1-3、ウシ； β -カソモルフィン1-4、ウシ； β -カソモルフィン1-5、ウシ； β -カソモルフィン1-6、アミド、ウシ；[DA1a¹⁻⁵] - β -カソモルフィン1-3、アミド、ウシ；[DA1a¹⁻⁵] 、Hyp⁶、Tyr⁷] - β -カソモルフィン1-5、アミド；[DA1a¹⁻⁵] 、DPro⁶、Tyr⁷] - β -カソモルフィン1-5、アミド；[DA1a¹⁻⁵] 、Tyr⁷] - β -カソモルフィン1-5、アミド、ウシ；[DA1a¹⁻⁵] 、(pCI) Phe⁷] - β -カソモルフィン、アミド、ウシ；[DA1a¹⁻⁵] - β -カソモルフィン1-4、アミド、ウシ；[DA1a¹⁻⁵] - β -カソモルフィン1-4、ウシ；[DA1a¹⁻⁵] 、Tyr⁷] - β -カソモルフィン1-5、アミド、ウシ；[DA1a¹⁻⁵] 、(pCI) Phe⁷] - β -カソモルフィン1-5、アミド、ウシ；[DA1a¹⁻⁵] 、Met¹] - β -カソモルフィン1-5、アミド、ウシ；[DPro⁷] - β -カソモルフィン1-5アミド；[DA1a¹⁻⁵] - β -カソモルフィン1-6、ウシ；[DPro⁷] - β -カソモルフィン1-5、アミド；[Des-Tyr⁷] - β -カソモルフィン、ウシ；[DA1a¹⁻⁵] 、Tyr⁷] - β -カソモルフィン1-5、アミド、ウシ；[DA1a¹⁻⁵] 、(pCI) Phe⁷] - β -カソモルフィン、アミド、ウシ；[DA1a¹⁻⁵] - β -カソモルフィン1-4、アミド、ウシ；[DA1a¹⁻⁵] - β -カソモルフィン1-5、ウシ；[DA1a¹⁻⁵] - β -カソモルフィン1-5アミド、ウシ；[DA1a¹⁻⁵] 、Met¹] - β -カソモルフィン1-5アミド、ウシ；[DPro⁷] - β -カソモルフィン1-5、アミド、ウシ；[Des-Tyr⁷] - β -カソモルフィン1-5、アミド、ウシ；[DA1a¹⁻⁵] - β -カソモルフィン1-6、ウシ；[DPro⁷] - β -カソモルフィン1-5、アミド、ウシ；[DA1a¹⁻⁵] - β -カソモルフィン1-6、ウシ；[DPro⁷] - β -カソモルフィン1-5、アミド、ウシ；[DA1a¹⁻⁵] - β -カソモルフィン1-6、ウシ；[DPro⁷] - β -カソモルフィン1-6、アミド；[Des-Tyr⁷] - β -カソモルフィン、ウシ；及び[Val¹] - β -カソモルフィン1-4、ウシを含むが、これに限定されないカソモルフィンペプチド。

【0053】デフェンシン1 (ヒト) HNP-1 (ヒト

好中球ペプチドー1) ; 及びN-フォルミル-Met-L-Leu-Pheを含むがこれに限定されない走化性ペプチド。

【0054】カエルレイン；コレシストキニン；コレシストキニン-パンクレオジン；CCK-33、ヒト；コレシストキニンオクタペプチド1-4 (非硫酸化) (CCK26-29、非硫酸化)；コレシストキニンオクタペプチド (CCK26-33)、コレシストキニンオクタペプチド (非硫酸化) (CCK26-33、非硫酸化)；コレシストキニンヘプタペプチド (CCK27-33)；コレシストキニンテトラペプチド (CCK30-33)；CCK-33、ブタ；CRI-409、コレシストキニン拮抗剤；CCKフランギングペプチド (非硫酸化)；N-アセチルコレシストキニン、CCK26-30、硫酸化；N-アセチルコレシストキニン、CCK26-31、硫酸化；N-アセチルコレシストキニン、CCK26-31、非硫酸化；ブレプロCCKフラグメントV-9-M；及びブログリミドを含むがこれに限定されない、コレシストキニン (CCK) ペプチド。

【0055】コロニー刺激因子 (CSF) ; GM-CSF ; MCSF ; 及びG-CSFを含むがこれに限定されないコロニー刺激因子ペプチド。

【0056】アストレシン； α -螺旋CRF12-41；ビオチニル-CRF、ヒツジ；ビオチニル-CRF、ヒト、ラット；CRF、ウシ；CRF、ヒト、ラット；CRF、ヒツジ；CRF、ブタ；[Cys²¹]CRF、ヒト、ラット；CRF拮抗剤 (α -螺旋CRF9-41)；CRF6-33、ヒト、ラット；[D-Pro¹]-CRF、ヒト、ラット；[D-Phe¹²]、N1-e^{21,38}] -CRF12-41、ヒト、ラット；好酸走化性ペプチド；[Met(O)²¹] -CRF、ヒツジ；[N1-e²¹]、Tyr³⁴] -CRF、ヒツジ；ブレプロCRF125-151、ヒト；サウバギン、カエル；[Tyr⁶] -CRF、ヒト、ラット；[Tyr⁶] -CRF、ヒツジ；[Tyr⁶] -CRF34-41、ヒツジ；ヒ[Tyr⁶] -ウロコルチゾン11；ウロコルチゾンアミド、ヒト；ウロコルチゾン、ラット；ウロテンシン1 (Catostomus commersoni)；ウロテンシン11；及びウロテンシン11 (Rana ridibunda) を含むがこれに限定されないケルチコトロビン放出因子 (CRF) ペプチド。

【0057】ゴルチスタチン29；ゴルチスタチン29(1-13)；[Tyr⁶] -ゴルチスタチン29；ブローゴルチスタチン28-47；及びブロゴルチスタチン51-81を含むがこれに限定されないゴルチスタチンペプチド。

【0058】腫瘍壞死因子；及び腫瘍壞死因子- β (TNF- β) を含むがこれに限定されないサイトカインペプチド。

【0059】デルモルフィン及びデルモルフィン類似体1-4を含むがこれに限定されないデルモルフィンペプチド。

【0060】巨大ダイノルフィン (プロダイノルフィン209-240)、ブタ；ビオチニル-ダイノルフィンA (ビオチニル-ブロダイノルフィン209-22

5)；[DA1a²、DA2g⁶] -ダイノルフィンA1-13、ブタ；[D-A1a²] -ダイノルフィンA、ブタ；[D-A1a²] -ダイノルフィンAアミド、ブタ；[D-A1a²] -ダイノルフィンA1-13、アミド、ブタ；[D-A1a²] -ダイノルフィンA1-9、ブタ；[D-Arg⁶] -ダイノルフィンA1-13、ブタ；[D-Arg⁶] -ダイノルフィンA1-13、ブタ；[Des-Tyr¹] -ダイノルフィンA1-8、アミド；[D-Pro¹⁹] -ダイノルフィンA1-11、ブタ；ダイノルフィンAアミド、ブタ；ダイノルフィンA1-16、ブタ；ダイノルフィンA1-7、ブタ；ダイノルフィンA1-8-ブタ；ダイノルフィンA1-9、ブタ；ダイノルフィンA1-10、ブタ；ダイノルフィンA1-10、アミド、ブタ；ダイノルフィンA1-11、ブタ；ダイノルフィンA1-12、ブタ；ダイノルフィンA1-13アミド、ブタ；DAKL1 (ダイノルフィンA1-類似体カッパリガンド)；DAKL1-ビオチン ([Arg¹¹⁻¹⁹] -ダイノルフィンA1-13) -G1-y-NH(CH₂)₅NH-ビオチン；ダイノルフィンA2-17、ブタ；ダイノルフィン2-17、アミド、ブタ；ダイノルフィンA2-12、ブタ；ダイノルフィンA3-17、アミド、ブタ；ダイノルフィンA3-8、ブタ；ダイノルフィンA3-13、ブタ；ダイノルフィンA3-17、ブタ、ダイノルフィンA7-17、ブタ；ダイノルフィンA8-1-7、ブタ；ダイノルフィンA6-17、ブタ；サイノルフィンA13-17、ブタ；ダイノルフィンA (ブロダイノルフィン209-225)、ブタ；サイノルフィンB1-9；[MeTyr³、MeArg⁵、D-Leu⁸] -ダイノルフィン1-8エチアルミド；[(nM-e)Tyr¹] -ダイノルフィンA1-13、アミド、ブタ；[Phe⁷] -ダイノルフィンA1-7、ブタ；[Phe⁷] -ダイノルフィンA1-7、アミド、ブタ；及びブロダイノルフィン228-256 (ダイノルフィンB29) (リューモルフィン)、ブタを含むが、これに限定されない大モルフィンペプチド。

【0061】 α -ネオ-エンドルフィン、ブタ； β -ネオ-エンドルフィン； α - β -エンドルフィン、ラクダ、ウシ、ヒツジ； α - β -エンドルフィン1-27、ラクダ、ウシ、ヒツジ； α - β -エンドルフィン；ヒト； α - β -エンドルフィン1-26、ヒト； α - β -エンドルフィン1-27、ヒト； α - β -ガングマ-エンドルフィン (α - β -リボトロビン61-7

7) : アセチル- α -エンドルフィン: α -エンドルフィン (β -リボトロビン6-1-7-6) : アセチル- α -ネオ-エンドルフィン1-7: [Arg⁷] - α -ネオ-エンドルフィン1-8: β -エンドルフィン (β -リボトロビン6-1-9-1)、ラクダ、ウシ、ヒツジ; β -エンドルフィン1-27、ラクダ、ウシ、ヒツジ、 β -エンドルフィン (β -リボトロビン6-1-9-1)、ヒト; β -エンドルフィン (1-5) + (16-31)、ヒト: β -エンドルフィン1-26、ヒト: β -エンドルフィン1-27、ヒト: β -エンドルフィン6-3-1、ヒト: β -エンドルフィン1-8-3-1、ヒト: β -エンドルフィン、ブタ: β -エンドルフィン、ラット: β -リボトロビン1-10、ブタ: β -リボトロビン6-0-6-5: β -リボトロビン6-1-6-4 & β -リボトロビン6-1-6-9: β -リボトロビン8-8-9-1: ピオチニル- β -エンドルフィン (ピオチニル- β -リボトロビン6-1-9-1): ピオチニル- β -エンドルフィン、ヒト: ガンマ-エンドルフィン (β -リボトロビン6-1-7-7): [DAla²] - α -ネオ-エンドルフィン1-2、アミド: [DAla²] - β -リボトロビン6-1-6-9: [DAla²] - ガンマ-エンドルフィン: [Des-Tyr¹] - β -エンドルフィン、ヒト: [Des-Tyr¹] - ガンマ-エンドルフィン (β -リボトロビン6-2-7-7): [Leu⁵] - β -エンドルフィン、ラクダ、ウシ、ヒツジ; [Met¹、Lys⁵] - α -ネオ-エンドルフィン1-6: [Met¹、Lys⁵] - α -ネオ-エンドルフィン1-7-及び [Met¹、Lys⁵、Arg⁷] - α -ネオ-エンドルフィン1-7-及びLys⁵が並ぶ: これに固定されないアンドル

ルフィンペブチド。
 【0062】エンドセリン-1 (ET-1) ; エンドセリン-1 [ビオチン-Lys⁵] ; エンドセリン-1 (1-15) ; ヒト ; エンドセリン-1 (1-15) 、アミド、ヒト ; A-c-エンドセリン-1 (16-21) 、ヒト ; A-c-[DTrp¹⁶] -エンドセリン-1 (16-21) 、ヒト ; [A1a¹⁻¹⁵] -エンドセリン-1 ; [Dpr1、Asp¹⁵] -エンドセリン-1 ; [A1a²] -エンドセリン-3、ヒト ; [A1a¹⁸] -エンドセリン-1、ヒト ; [Asn¹⁸] -エンドセリン-1、ヒト ; [Res-701-1] -エンドセリンB受容体拮抗剤 ; Suc-c-[Glu⁹、Ala¹⁻¹⁵] -エンドセリン-1 (8-21) ; JRL-1-1620 ; エンドセリン-C末端へキサペプチド ; [D-D-Va1²⁻²] -巨大エンドセリン-1 (1-68) 、ヒト ; エンドセリン-2 (ET-2) 、ヒト、イヌ、エンドセリン-3 (ET-3) 、ヒト、ラット、ブタ、ウサギ ; ピオチニル-エンドセリン-3 (ピオチニル-ET-3) ; プレプロ-エンドセリン-4 (94-109) 、ブタ ; BQ-518 ; BQ-510 ; BQ-788 ; エンドセリナーウム-免疫療法細胞剝離剤 ; FRI-39

317: IRL-1038; JKCC-301; JKCC-302; PD-145065; PD142893; サラフォトキシンS6a (*attractaspis engaddensis*); サラフォトキシンS6b (*attractaspis engaddensis*); サラフォトキシンS6c (*attractaspis engaddensis*); [*Lys*'] - サラフォトキシンS6c; サラフォトキシンS6d; 巨大エンドセリン-1, ヒト; ピオチニル-巨大エンドセリン-1, ヒト;

10 巨大エンドセリン-1 (1-39), ブタ; 巨大エンドセリン-3 (22-41)、アミド、ヒト; 巨大エンドセリン-1 (22-39)、ラット; 巨大エンドセリン-1 (1-39)、ウシ; 巨大エンドセリン-1 (22-39)、ウシ; 巨大エンドセリン-1 (19-38)、ヒト; 巨大エンドセリン-1 (22-38)、ヒト; 巨大エンドセリン-2 (22-34)、ヒト; 巨大エンドセリン-3 (22-37)、ヒト; 巨大エンドセリン-4, ヒト; 巨大エンドセリン-1, ブタ; 巨大エンドセリン-1 (22-39) (ブレプローエンドセリン-1 (74-91)、巨大エンドセリン-1、ラット; ; 巨大エンドセリン-2 (1-38)、ヒト; 巨大エンドセリン-2 (22-38)、ヒト; 巨大エンドセリン-3、ラット; ピオチニル-巨大エンドセリン-1、ヒト; 及び [*Tyr*¹²³] - ブレプローエンドセリン (110-130)、アミド、ヒトを含むが、これに限定されないエンドセリンペプチド。

【0063】 [BQ-123] ; [BE18257
B] ; [BE-18257A] / [W-7338A] ;
[BQ-485] ; FRI139317 : PD-1512
30 42 ; びびTTA-386を含むがこれに限定されない
ET-a受容体拮抗剤。

【0064】 [BQ-3020] : [RES-701-3] : 及び [1RL-1720] を含むが、これに限定されないETb脛骨筋筋膜。

ンケファリン；Leu-エンケファリン、アミド；ビオチニル-L-leu-エンケファリン；[D-Ala²]-Leu-エンケファリン；[D-Ser²]-Leu-エンケファリン（デルタ-受容体ペプチド）(DSLET)；[D-Thr²]-Leu-エンケファリン-Thr(DTLET)；[Lys⁶]-Leu-エンケファリン；[Met⁶、Arg⁶]-エンケファリン；[Met⁶、Arg⁶]-エンケファリン-Arg；[Met⁶、Arg⁶、Phe⁷]-エンケファリン、アミド；Met-エンケファリン；ビオチニル-Met-エンケファリン；[D-Ala²]-Met-エンケファリン；[D-Ala²]-Met-エンケファリン、アミド；Met-エンケファリン-Arg-Phe；Met-エンケファリン、アミド；[Ala²]-Met-エンケファリン、アミド；[DMet²、Pro⁶]-エンケファリン、アミド；[DTrp²]-Met-エンケファリン、アミド、メチルフォニアミド（アドレノルフィン）；ペプチドB、ウシ：3200-ダルトン副腎ペプチドE、ウシ；ペプチドF、ウシ；ブレプロエンケファリンB186-204、ヒト；スピノルフィン、ウシ；及びチオルファン(D、L、3-メルカブト-2-ベンジルプロパンオイル-グリシン)を含むが、これに限定されないエンケファリンペプチド。

【0066】血小板因子-4(58-70)、ヒト；エキスタチン(Echis carinatus)；E、P、L選択保存域；フィプロネクチン類似体；フィプロネクチン結合タンパク質；フィブリノペプチドA、ヒト；[Thy⁰]-フィブリノペプチドA、ヒト；フィブリノペプチドB、ヒト；[Glu¹]-フィブリノペプチドB、ヒト；[Tyr¹⁵]-フィブリノペプチドB、ヒト；24-42のフィブリノーゲン β 鎖フラグメント；フィブリノーゲン結合阻害ペプチド；フィプロネクチン関連ペプチド(コラーゲン結合フラグメント)；フィブリノ溶解阻害因子；FN-C/H-1(フィプロネクチンヘパリン-結合フラグメント)；FN-C/H-V(フィプロネクチンヘパリン-結合フラグメント)；ヘパリン-結合ペプチド；ラミニンペプチド、アミド；Leu-A-Sp-Va1-NH2(LDV-NH2)、ヒト、ウシ、ラット、ニワトリ；ネクロフィブリン、ヒト；ネクロフィブリン、ラット；及び血小板膜糖タンパク質11Bペプチド296-306を含むがこれに限定されないフィプロネクチンペプチド。

【0067】ガラニン-1-9、ヒト；ブレプロガラニン-1-30、ヒト；ブレプロガラニン65-88、ヒト；ブレプロガラニン89-123、ヒト；ガラニン、ブタ；ガラニン-1-16、ブタ、ラット；ガラニン、ラット；ビオチニル-ガラニン、ラット；ブレプロガラニン28-67、ラット；ガラニン-1-13-ブラジキニン-2-9、アミド；M40、ガラニン-1-13-Pro-Phe-(Ala-Leu)2-Ala-アミド；C-50

7、ガラニン-1-13-スパンチド-アミド；GMAP1-4-1、アミド；GMAP16-4-1、アミド；GMAP25-4-1、アミド；ガラニンタイド；及びエンテロ-カッシンを含むが、これに限定されないガラニンペプチド。

【0068】ガストリン、ニワトリ；胃抑制ペプチド(GIP)、ヒト；ガストリン-1、ヒト；ビオチニル-ガストリン-1、ヒト；巨大ガストリン-1、ヒト；ガストリン放出ペプチド、ヒト；ガストリン放出ペプチド1-16、ヒト；胃抑制ポリペプチド(GIP)、ブタ；ガストリン放出ペプチド、ブタ；ビオチニルガストリン放出ペプチド、ブタ；ガストリン放出ペプチド1-4-27、ブタ、ヒト；小ガストリン、ラット；ベンタガストリン；胃抑制ペプチド1-30、ブタ；胃抑制ペプチド1-30、アミド、ブタ；[Tyr⁹]-胃抑制ペプチド23-42、ヒト；及び胃抑制ペプチド、ラットを含むが、これに限定されないガストリンペプチド。

【0069】[Des-His¹、Glu⁹]-グルカゴン、エキテンジン-4、グルカゴン、ヒト；ビオチニル-グルカゴン、ヒト；グルカゴン19-29、ヒト；グルカゴン22-29、ヒト；Des-His¹-[Glu⁹]-グルカゴン、アミド；グルカゴン様ペプチド1、アミド(ブレプログルカゴン72-107、アミド)；グルカゴン様ペプチド1(ブレプログルカゴン72-108)、ヒト；グルカゴン様ペプチド1(7-36)；(ブレプログルカゴン78-107、アミド)；グルカゴン様ペプチド1、ラット；ビオチニル-グルカゴン様ペプチド-1(7-36)；(ビオチニル-ブレプログルカゴン78-107、アミド)；グルカゴン様ペプチド2(ブレプログルカゴン126-159)、ヒト；オキシントモジュリン/グルカゴン37；及びパロシン(ペプチドVQY)、ブタを含むがこれに限定されないグルカゴンペプチド。

【0070】Gn-RH会合ペプチド25-53、ヒト；Gn-RH会合ペプチド1-24、ヒト；Gn-RH会合ペプチド1-13、ヒト；Gn-RH会合ペプチド1-13、ラット；ゴナドロビン放出ペプチド、滤胞、ヒト；[Tyr¹]-GAP([Tyr¹]-Gn-RH前駆体ペプチド14-69)、ヒト；及びプロオピオメラノコルチジン(POMC)前駆体27-52を含むが、これに限定されないGn-RH会合ペプチド(GAP)。

【0071】細胞増殖因子；上皮細胞成長因子；腫瘍増殖因子； α -TGF； β -TGF； α -TGF34-43、ラット；EGF、ヒト；酸性纖維芽細胞増殖因子；嗜基性纖維芽細胞増殖因子；嗜基性纖維芽細胞増殖因子1-18；嗜基性纖維芽細胞増殖因子1-20-12；5；脳由來酸性纖維芽細胞増殖因子1-11；脳由來嗜基性纖維芽細胞増殖因子1-24；脳由來嗜基性纖維芽細胞増殖因子102-111；[Cys(Acm

上皮細胞成長因子20-31:上皮細胞成長因子受容體ペプチド985-996:インスリン様成長因子(IGF)-I、ニワトリ:IGF-I、ラット:IGF-I-1、ヒト:Des(1-3)IGF-I-1、ヒト:R3-IGF-I-1、ヒト、R3-IGF-I-1、ヒト:長R3-IGF-I-1、ヒト:アジュバントペプチド類似体:食欲不振誘発性ペプチド:Des(1-6)IGF-II-1、ヒト:R6-IGF-II-1、ヒト:IGF-I-1類似体:IGF-I-(24-41):IGF-I-(57-70):IGF-I-(30-41):IGF-II-1(33-40):[Tyr¹]-IGF-II-(33-40):肝臓細胞増殖因子:ミドカイン:ミドカイン60-121、ヒト:N-アセチル、 α -TGF- β -3-4-4-3、メチルエチカル、ラット:神経増殖因子(NGF):マウス:ウサギ:ヒト:神経増殖因子、ヒト:神経増殖因子

(NCF)、マウス、細小板由来増殖因子、細小板由来増殖因子拮抗剤；形質転換因子- α 、ヒト；及び形質転換増殖因子-1、ラットを含むが、これらに限定されない増殖因子。

【0072】成長ホルモン (hGH) 、ヒト；成長ホルモン I-43、ヒト；成長ホルモン I-13、ヒト；成長ホルモン放出因子、ヒト；成長ホルモン放出因子、ウサギ；成長ホルモン放出因子、ブタ；成長ホルモン放出因子 I-29、アミド、ラット；成長ホルモンプロ放出因子、ヒト；ビオチニル成長ホルモン放出因子、ヒト；成長ホルモン放出因子 I-29、アミド、ヒト；〔D-Ala¹〕-成長ホルモン放出因子 I-29、アミド、ヒト；〔N-Ac-C-Tyr¹-D-Arg²〕-GFRP I-29、アミド；〔His¹, Nle²〕-成長ホルモン放出因子 I-32、アミド；成長ホルモン放出因子 I-37、ヒト；成長ホルモン放出因子 I-40、ヒト；成長ホルモン放出因子 I-40、アミド、ヒト；成長ホルモン放出因子 30-44、アミド、ヒト；成長ホルモン放出因子、マウス；成長ホルモン放出因子、ヒツジ；成長ホルモン放出因子、ラット；ビオチニル成長ホルモン放出因子、ラット；GHRP-6 (〔H1^s、Ly^s〕-GHRP) : ヘキサレリン (成長ホルモン放出ヘキサペプチド)；及び〔D-Lys¹〕-GHRP-6 を含むが、これらに限定されない成長ホルモンペプチド。

【0073】[Arg⁸] -GTP-結合タンパク質フラグメント、G α ; GTP-結合タンパク質フラグメント、G β ; GTP-結合タンパク質フラグメント、G α ; GTP-結合タンパク質フラグメント、G α ; GTP-結合タンパク質フラグメント、G α ; GTP-結合タンパク質フラグメント、G α ; G α 2を含むが、これらに指定されないGTP-結合タンパク質フラグメント

【0074】グアニリン、ヒト；グアニリン、ラット；及びウログラニリンを含むが、これらに限定されないグアニリン。

【0075】インヒビン、ウシ：インヒビン、 α -サブユニット1-32、ヒト：[Ty^r]—インヒビン、 α -サブユニット1-3-32、ヒト：清漬インヒビン様ペプチド、ヒト：[Ty^r]—清漬インヒビン様ペプチド、ヒト、セト；インヒビン、 α ：サブユニット1-3-2、ブタ：及び[Ty^r]—インヒビン、 α ：GTP-サブユニット1-3-2、ブタを含むが、これらに限定されないインヒビンペプチド。

【0076】インスリン、ヒト；インスリン、ブタ；IGF-1、ヒト；インスリン様成長因子II (69-84)；プロインスリン様成長因子II (68-102)、ヒト；プロインスリン様成長因子II (105-

128)、ヒト; [Asp³²⁸]—インスリン、ヒト; [Lys⁵⁷⁸]—インスリン、ヒト; [Leu³²⁸]—インスリン、ヒト; [Val³²⁸]—インス

スリン、ヒト； [Ala⁸⁸⁸] 一インスリン、ヒト；
 [Asp⁸¹⁸、Pro⁸²⁸] 一インスリン、ヒト；

[Lys⁸²⁸, Pro⁸²⁹] —インスリン、ヒト;
 [Leu⁸¹⁸, Pro⁸²⁹] —インスリン、ヒト;
 [Val⁸²⁸, Pro⁸²⁹] —インスリン、ヒト;

[A1a⁵²⁸, Pro⁵²⁹]—インスリン、ヒト、
B22—B30インスリン、ヒト; B23—B30イン

スリン、ヒト；B25-B30インスリン、ヒト；B26-B30インスリン、ヒト；B27-B30インスリン、ヒト；B29-B30インスリン、ヒト；ヒトイン

ン、ヒトインスリンA鎖、ヒトインスリンB鎖及びヒトインスリンベプチド。

【0077】インターロイキン-1 β 165-181, ラット; 及びインターロイキン-8 (IL-8, C1N C/gro), ラットを含むが、これらに限定されないインターロイキンペプチド。

【0078】ラミニン； $\alpha 1 (1)-CB3-435-438$ 、ラット；及びラミニン結合阻害剤を含むが、これらに限定されないラミニンペプチド。

【0079】レブチン93-105、ヒト:レブチン2-56、ラット:Ty ϵ -レブチン26-39、ヒト;及びレブチン116-130、アミド、マウスを含むがこれらに限対されないレブチンペプチド。

【0080】ロイコミオサプレッシン（LMS）；ロイコビロキニン（LPK）；ロイコキニンⅠ；ロイコキニンⅡ；ロイコキニンⅢ；ロイコキニンⅣ；ロイコキニンⅤ；ロイコキニンⅥ；及びロイコキニンⅦ；を含むがこれらに限定されないロイコキニンペプチド。

【008】アンチド；G-n-RH-11、ニワトリ；
黄体形成ホルモン放出ホルモン (LH-RH) (G-n-RH)；
ビオチニル-LH-RH；セトロレックス (D-20761)；[D-A Ia⁶] - LH-RH；[G-Ib⁶] - LH-RH (ニワトリLH-RH)；[DL-
Ib⁶] - LH-RH (ニワトリLH-RH)；[DL-
Ib⁶] - LH-RH (ニワトリLH-RH)；

下：[D-Lys⁶] - L-H-RH; [D-Phe¹, Phe², D-Phe³] - L-H-RH; [DPhe¹, DAla²] - L-H-RH; [Des-Gly¹⁰] - L-H-RH, エチルアミド; [D-Ala¹, Des-Gly¹⁰] - L-H-RH, エチルアミド; [D-Trp⁶] - L-H-RH, エチルアミド; [D-Trp⁶, Des-Gly¹⁰] - L-H-RH, エチルアミド (デスロレリン); [DSer(Bu)⁶, Des-Gly¹⁰] - L-H-RH, エチルアミド; [エチルアミド; ロイプロリフ; LH-RH4-10; LH-RH7-10; LH-RH, 遊離酸; LH-RH, ヤツメウナギ; LH-RH, サケ; [Lys⁶] - L-H-RH; [Trp⁶, Leu⁹] - L-H-RH; 遊離酸; 及び [(t-Bu)DSer⁶, (Aza)Gly¹⁰] - LH-RHを含むが、これらに限定されない(黄体形成ホルモン)放出ホルモンペプチド。

【0082】マストバルーン：mas7：mas8：mas17：及びマストバルーンXを含むが、これらに限定されないマストバルーンペプチド。

【0083】MCDペプチドHR-1；及びMCDペプチドHR-2を含むがこれらに限定されないMCDペプチド。

【0084】[Ac-Cys⁴、DPhe⁷、Cys¹⁹] α -MSH-4-13、アミド: α -メラノ細胞刺激ホルモン: α -MSH、 β -MSH、 β -MSH、 β 、 β アミド: α -メラノ細胞刺激ホルモン: β オキチニル- α -メラノ細胞刺激ホルモン: β オキチニル-[Nle¹、D-Phe⁷] α -メラノ細胞刺激ホルモン: [Des- α -セチル]- α -MSH: [Dphe⁷] α -MSH、アミド: ガンマ-1-MSH、アミド: [Lys⁵] ガンマ-1-MSH、アミド: MSH放出阻害因子、アミド: [Nle¹] α -MSH、アミド: [Nle¹、D-Phe⁷] α -MSH: N-アセチル、[Nle⁴、DPhe⁷] α -MSH-4-10、アミド: β -MSH、ヒト: 及びガンマ-MSHを含むが、これらに限定されないメラノ細胞刺激ホルモン (MSH) ベプチド

モルフィセプチノン (M-511) ベンゾトキシン
〔00-05〕モルフィセプチノン (β -カソモルフィン)-4-アミド) : [D- Pro^4] -モルフィセプチノン; 及び [N-Me Phe⁹、D- Pro^4] -モルフィセプチノンを含むが、これらに限定されないモルフィセプチノンペプチド。

【0086】モルチン、イヌ；モルチン、ブタ；ビオチニルモルチン、ブタ；及び【Leu¹⁷】—モルチン、ブタを含むがこれらに限定されないモルチンペプチド

【0087】Ac-Asp-Glu；アフリカマイマイ
心臓興奮性ペプチドー1 (ACEP-1) (アフリカマイマイ (*Achatina fulica*))；脂肪動員性ホルモン (AKH) (Locust)；脛動筋性ホルモン (Heliothis zea) 及び *Manduca*

ca sexia); アリテン; *Tabanus s*tatus 脂肪動員性ホルモン (Taa-AKH); 脂肪動員性ホルモン II (Locusta migratoria); 脂肪動員性ホルモン III (Schistocerca gregaria); 脂肪動員性ホルモン III (AKH-3); 脂肪動員性ホルモン G (AKH-G) (*Gryllus bimaculatus*); アラトロビン (AT) (*Manduca sexta*); アラトロビン G-1-3 (*Manduca sexta*)

10 a); APGワミド (*Lymnaea stagnalis*); ブッカリン; セレベリン; [Des-Ser¹]-セレベリン; コラゾニン (American Cockroach *Periplaneta americana*); 甲殻類心臓作動性ペプチド (CCA P); 甲殻類エリソフオア; DF2 (*Procambarus clarifikasi*); ジアゼバム-結合阻害剤フラグメント、ヒト; ジアゼバム結合阻害剤フラグメント (ODN); エレンドシン関連ペプチド; FMRFアミド (軟体動物心臓興奮性神経ペプチド); Gly 1

20 Pro-Glu (GPE); ヒト: グラニュエリベリン R; 頭部活性化神経ペプチド; [His¹]-コラゾニン; ナナフシトレハロース上昇ホルモン I; *Tabanus atratus* トレハロース上昇ホルモン (Taa-HoTH); イソグバシン塩基質; ピククリンメチオドイド; ピペリジン-4-スルホン酸; プロピオメラノコルチジンの結合タンパク質 (POMC); ウシ; 組合ペプチド、ラット; K SAYMRFアミド (*P. redivivus*); カッシン; キネテンシン; レビタド; リトリン; LUQ81-9-1 (*Aplysia californica*); LUQ83-9-1 (*Aplysia californica*); 簡作動性ペプチド I (ペリラネチニンCC-1) (ニューロホルモンD); 簡作動性ペプチド I (ペリラネチニンCC-2); ミオモジュリン; ニューロン特異的ペプチド; ニュコロト特異的エノラゾ4-044-4-3、ラット; 神経ペプチド F; 神経ペプチド K, ブタ; NEI (ブレプロ-MCH131-143) 神経ペプチド、ラット; NGE (ブレプロ-MCH110-128) 神経ペプチド、ラット; NF1 (*Procambarus* 40 *clarifikasi*); PBAN-1 (*Bombyx mori*); Hez-PBAN (*Heliothis zea*); SCPB (アメフラシ山來心臓活性ペプチド); セクレトニューリン、ラット; アッパオーレイン; ウレキシタチキニン; ウレキタチキニン I; ゼノブシン関連ペプチド I; ゼノブシン関連ペプチド II; ベダルペプチド (Pep)、アメフラシ; ペプチド F I, ロブスター; フィロメデュシン; ボリステスマストララン (*polistes nimro*); ブロクトリン; ラナテンシン; Ro I (*Lubber Grasshopper*; *Romalea microptera*);

ra) ; Roll (Lubber Grasshopper; *Romalea microptera*) ; SALMFアミド1 (S1) ; SALMFアミド2 (S2) ; 及びSCPAを含むがこれらに限定されない神経ペプチド。

【0088】[Leu¹¹、Pro³⁴] - 神経ペプチドY、ヒト; 神経ペプチドF (Moniezia expansa) ; B1BP3226NPY拮抗剤; ピタ (31/31') ; [Cys³¹、Trp³²、Nva³³] NPY31-36] ; 神経ペプチドY、ヒト、ラット; 神経ペプチドY1-24アミド、ヒト; ビオチニル-神経ペプチドY; [D-Tyr^{37,39}、D-Thr³²] - NPY27-36; Des10-17 (シクロ7-21) [Cys^{7,21}、Pro³⁴] - NPY; C2-NPY; [Leu³¹、Pro³⁴] 神経ペプチドY、ヒト; 神経ペプチドY、遊離酸、ヒト; 神経ペプチドY、遊離酸、ブタ; ブレプロNPY68-97、ヒト; N-アセチル-[Leu¹⁵、Leu³¹] NPY24-36; 神経ペプチドY、ブタ; [D-Trp³²] - 神経ペプチドY、ブタ; [D-Tyr³²] NPY1-36、ヒト; [Leu¹⁷、DTyr³²] 神経ペプチドY、ヒト; [Leu¹¹、Pro³⁴] - NPY、ブタ; NPY2-36、ブタ; NPY3-36ブタ; NPY3-36、ヒト; NPY13-36、ヒト; NPY13-36、ブタ; NPY16-36、ブタ; NPY18-36、ブタ; NPY20-36; NPY22-36; NPY26-36; [Pro³⁴] - NPY1-36、ヒト; [Pro³⁴] - 神経ペプチドY、ブタ; PYX-1; PYX-2; T4- [NPY (33-36)] 4及びTyr (OMe)³¹] - 神経ペプチドY、ヒトを含むがこれらに限定されない神経ペプチドY (NPY) ベブチド。

【0089】グリア由来神経栄養因子 (GDNF) ; 脳由来神経栄養因子 (BDNF) ; 及び毛様体神経栄養因子 (CNTF) を含むがこれらに限定されない神経栄養因子。

【0090】オレキシンA:オレキシンB、ヒト; オレキシンB、ラット、マウス; を含むがこれらに限定されないオレキシン。

【0091】α-カゼインフラグメント90-95; B-AM-18P: カソモキニンL: カソキシンD; クリスタリン: DALDA; デルメンケファリン (デルトルフィン) (Phylomedusa sauvagei) ; [D-Ala¹] - デルトルフィン1: [エンドモルフィン-1; エンドモルフィン-2; キヨートロフィン]; [DA-Arg¹] - キヨートロフィン: モルフィン寛容ペプチド; モルフィン変更ペプチド、C-末端フラグメント; モルフィン修飾神経ペプチド (A-18-F-NH₂) ; ノクセブチン [オルファニンFQ] (ORL1) A

ゴニスト) ; TIPP; Tyr-MIF-1; Tyr-W-MIF-1; パロルフィン; LW-ヘモルフィン-6、ヒト; Leu-パロルフィン-Arg; 及びZ-Pro-D-Leuを含むがこれらに限定されないオオオドペプチド。

【0092】[Asu⁵] - オキシトシン; オキシトシン; ビオチニル-オキシトシン; [Thr⁴、Gly⁷] - オキシトシン; 及びトリノイソイソ酸 ([Nle⁵] - ブレシノイソイソ酸) を含むがこれらに限定されないオキシトシンペプチド。

【0093】PACAP1-27、ヒト、ヒツジ、ラット; PACAP (1-27) - Gly-Lys-Arg-NH₂、ヒト; [Des-Gln⁶] - PACAP6-27、ヒト、ヒツジ、ラット; PACAP38、カエル; PACAP27-NH₂、ヒト、ヒツジ、ラット; ビオチニル-PACAP27-NH₂、ヒト、ヒツジ、ラット; PACAP6-27、ヒト、ヒツジ、ラット; PACAP38、ヒト、ヒツジ、ラット; ビオチニル-PACAP38、ヒト、ヒツジ、ラット; PACAP27-NH₂、ヒト、ヒツジ、ラット; ビオチニル-PACAP27-NH₂、ヒト、ヒツジ、ラット; PACAP6-27、ヒト、ヒツジ、ラット; PACAP6-27、ヒト、ヒツジ、ラット; PACAP38、ヒト、ヒツジ、ラット; PACAP38-16-38、ヒト、ヒツジ、ラット; PACAP38-31-38、ヒト、ヒツジ、ラット; ACAP38-31-38、ヒト、ヒツジ、ラット; PACAP関連ペプチド (PRP) 、ヒト; 及びPACAP関連ペプチド (PRP) 、ラットを含むがこれらに限定されないPACAP (脳下垂体アデニル化シクラーゼ活性化ペプチド) 。

【0094】クロモスタチン、ウシ; パンクレアスタチン (bPST-52) (クロモグラニンA250-301、アミド) ; パンクレアスタチン24-52 (hPS-T-29) 、ヒト; クロモグラニンA286-301、アミド、ヒト; パンクレアスタチン、ブタ; ビオチニル-パンクレアスタチン、ブタ; [Nle⁵] - パンクレアスタチン、ブタ; [Tyr⁹、Nle⁵] - パンクレアスタチン、ブタ; [Tyr⁹] - パンクレアスタチン、ブタ; パラスタチン1-19 (クロモグラニンA347-365) 、ブタ; パンクレアスタチン (クロモグラニンA264-314-アミド、ラット; ビオチニル-パンクレアスタチン (ビオチニル-クロモグラニンA264-314-アミド; [Tyr⁹] - パンクレアスタチン、ラット; パンクレアスタチン26-51、ラット; 及びパンクレアスタチン33-49、ブタを含むが、これらに限定されないパンクレアスタチンペプチド) 。

【0095】脛臍ボリペプチド、トリ; 脣臍ボリペプチ

ド、ヒト; C-フラグメント脳臓ボリペチド酸、ヒト; C-フラグメント脳臓ボリペチドアミド、ヒト; 脳臓ボリペチド (*Rana temporaria*): 脳臓ボリペチド、ラット; 及び脳臓ボリペチド、サケを含むが、これらに限定されない脳臓ボリペチド。

[0096] [Asp⁷⁶] - 副甲状腺ホルモン3-9-84、ヒト; [Asp⁷⁵] - 副甲状腺ホルモン5-3-84、ヒト; [Asn⁷⁶] - 副甲状腺ホルモン1-84、ヒト; [Asn⁷⁵] - 副甲状腺ホルモン6-4-84、ヒト; [Asn⁸, Leu¹⁸] - 副甲状腺ホルモン1-34、ヒト; [Cys⁶⁻²⁸] - 副甲状腺ホルモン1-3-34、ヒト; 高カルシウム血症悪性因子1-40; [Leu¹⁸] - 副甲状腺ホルモン1-34、ヒト; [Lys(ビオチン)1¹³, Nle^{8,18}, Tyr³⁴] - 副甲状腺ホルモン1-34、アミド; [Nle^{8,18}, Tyr³⁴] - 副甲状腺ホルモン1-34、アミド; [Nle^{8,18}, Tyr³⁴] - 副甲状腺ホルモン3-34、アミド、ウシ; [Nle^{8,18}, Tyr³⁴] - 副甲状腺ホルモン1-34、アミド、ヒト; [Nle^{8,18}, Tyr³⁴] - 副甲状腺ホルモン1-34、アミド、ヒト; [Nle^{8,18}, Tyr³⁴] - 副甲状腺ホルモン3-34、アミド、ヒト; [Nle^{8,18}, Tyr³⁴] - 副甲状腺ホルモン7-34、アミド、ウシ; [Nle^{8,18}, Tyr³⁴] - 副甲状腺ホルモン1-34、アミド、ラット; 細甲状腺ホルモン4-4-6-8、ヒト; 副甲状腺ホルモン1-3-1、ウシ; 副甲状腺ホルモン3-3-4、ウシ; 副甲状腺ホルモン1-3-1、アミド、ヒト;

ト: 副甲状腺ホルモン1-3-4、ヒト: 副甲状腺ホルモン1-3-3-4、ヒト: 副甲状腺ホルモン1-3-4、ヒト: 副甲状腺ホルモン1-3-4、ラッ: 副甲状腺ホルモン1-3-8、ヒト: 副甲状腺ホルモン1-4-4、ヒト: 副甲状腺ホルモン2-8-4-8、ヒト: 副甲状腺ホルモン3-9-6-8、ヒト: 副甲状腺ホルモン3-9-8-4、ヒト: 副甲状腺ホルモン5-3-8-4、ヒト: 副甲状腺ホルモン6-9-8-4、ヒト: 副甲状腺ホルモン7-0-8-4、ヒト: $[Pr\alpha^{34}]$ -ペプチドY Y (PYY)、ヒト: $[Tyr^{\beta}]$ 高カルシウム血症因子因子1-4-0: $[Tyr^{\beta}]$ -副甲状腺ホルモン1-4-4、ヒト: $[Tyr^{\beta}]$ -副甲状腺ホルモン1-3-4、ヒト: $[Tyr^{\beta}]$ -副甲状腺ホルモン1-3-4、ヒト: $[Tyr^{\beta}]$ -副甲状腺ホルモン2-7-4-8、ヒト: $[Tyr^{\beta}]$ -副甲状腺ホルモン7-3-4アミド、ウシ: $[Tyr^{\beta}]$ -副甲状腺ホルモン4-3-6-8、ヒト: $[Tyr^{\beta}]$, Asn^{76} -副甲状腺ホルモン5-2-8-4、ヒト: 及び $[Tyr^{\beta}]$ -副甲状腺ホルモン6-3-8-4、ヒトを含むが、これらに限定されない副甲状腺ホルモンペプチド。

【0097】 PTHrP ([Tyr³⁴]) - PTHrP
 1-25 (N-terminus) - Proline; bHCE = (1-34)

—N月2(液性高カルシウム血症因子)、ヒト; PHT
関連タンパク質1-3-4、ヒト; ピオチニル-PTH関
連タンパク質1-3-4、ヒト; $[\text{Ty}^{\text{r}^{\text{u}}}]$ -PTH關
連タンパク質1-3-4、ヒト; $[\text{Ty}^{\text{r}^{\text{x}}}]$ -PTH關
連タンパク質1-3-4アミド、ヒト; PTH-関連タ
ンパク質1-3-7、ヒト; PTH-関連タンパク質7-
3-4アミド、ヒト; PTH-関連タンパク質3-8-6-4
アミド、ヒト; PTH-関連タンパク質6-7-8-6アミ
ド、ヒト; PTH-関連タンパク質10-7-11-1アミ
ド、ヒト、ラット、マウス; PTH-関連タンパク質1
0-7-1-11遊離酸; PTH-関連タンパク質10-7-
1-3-8、ヒト; 及び PTH-関連タンパク質10-9-1-
1-1、ヒトを含むがこれらに限定されない副甲状腺ホル
モン(PTH)関連ペプチド。

【0098】ペプチドT: [D-A1a¹]—ペプチドT: 及び [D-A1a¹]—ペプチドTアミドを含むが、これらに限りないペプチドTペプチド。

【0099】プロラクチンー放出ペプチド31、ヒト；
プロラクチンー放出ペプチド20、ヒト；プロラクチンー放出ペプチド31、ラット；プロラクチンー放出ペプチド20、ラット；プロラクチンー放出ペプチド31、ウシ；及びプロラクチンー放出ペプチド20、ウシを含むが、これらに限定されないプロラクチンー放出ペプチド

【0100】 PYY、ヒト: PYY 3-36、ヒト: ピオチニル-PYY、ヒト: PYY、ブタ、ラット: 及び [Leu³¹、Pro³⁴] - PYY、ヒトを含むが、これらに限界されないペプチドYY (PYY) ペプチド

10 【0101】アセチル、アンギオテンシン1-14、ヒト；アンギオテンシン1-14、ブタ；レニン基質テトラデカペチド、ラット；[Cys⁵] -レニン基質テトラデカペチド、ラット；[Leu⁸] -レニン基質テトラデカペチド、ラット；及び[Val¹] -レニン基質テトラデカペチド、ラット；レニンを含むが、これらは開封されないレニン媒質ペプチド。

【0102】セクレチン、イヌ；セクレチン、ニワトリ；セクレチン、ヒト；ビオチニルーセクレチン、ヒト；セクレチン、ブタ；及びセクレチン、ラットを含むが、これにに附さないセクレチノンペプチド

【0103】BIM-23027 : ピオチニルーソマトスタチン : ピオチニルコルチスタチン1, 7、ヒト : コルチスタチン1, 4、ラット : コルチスタチン1, 7、ヒト : [Ty^r]-コルチスタチン1, 7、ヒト : コルチスタチン2, 9、ラット : [D-T^rp]-ソマトスタチン : [D-T^rp, D^rCys^s]-ソマトスタチン : [D-T^rp, D^rCys^s]-ヒト : ピオチニルーソマト

[D-Trp¹, Ty²]—ソマトスタチン；[D-T¹, Trp²]—ソマトスタチン；NTB（ナルトリベント）；[N1-e¹]—ソマトスタチン-1-28；オクトキオキド（SMS-201-995）；ブロソマトフカモドキ

ン-32、ブタ; $[Tyr^{\circ}]$ -ソマトスタチン; $[Tyr^{\circ}]$ -ソマトスタチン; $[Tyr^{\circ}]$ -ソマトスタチン-28 (1-14); $[Tyr^{\circ}]$ -ソマトスタチン; $[Tyr^{\circ}]$ -D-Trp²⁸ -ソマトスタチン; $[Tyr^{\circ}]$ -ソマトスタチン; ソマトスタチン; ソマトスタチン類似体; ソマトスタチン-25; ソマトスタチン-28; ソマトスタチン-28 (1-12); ピオチニル-ソマトスタチン-28; $[Tyr^{\circ}]$ -ソマトスタチン-28; $[Leu^{\circ}, D-Trp^{22}, Tyr^{23}]$ -ソマトスタチン-28; ピオチニル- $[Leu^{\circ}, D-Trp^{22}, Tyr^{23}]$ -ソマトスタチン-28; ソマトスタチン-28 (1-14); 及びソマトスタチン類似体, RC-160を含むが、これらに限定されないソマトスタチン (G1F) ベブチド。

【0104】Gタンパク質類似体-2: A-c- $[Arg^{\circ}, Sar^{\circ}, Met(O2)^{\circ}]$ -サブスタンスP-6-11; $[Arg^{\circ}]$ -サブスタンスP-6-11; $[Arg^{\circ}]$ -サブスタンスP; A-c-Trp-3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジルエチル; A-c- $[Arg^{\circ}, Sar^{\circ}, Met(O2)^{\circ}]$ -サブスタンスP-6-11; $[D-Ala^{\circ}]$ -サブスタンスP-4-11; $[Tyr^{\circ}, D-Phe^{\circ}, D-His^{\circ}]$ -サブスタンスP-6-11 (センドイド); ピオチニル-サブスタンスP; ピオチニル-NT-E- $[Arg^{\circ}]$ -サブスタンスP; $[Tyr^{\circ}]$ -サブスタンスP; $[Sar^{\circ}, Met(O2)^{\circ}]$ -サブスタンスP; $[D-Pro^{\circ}, D-Trp^{2,3}]$ -サブスタンスP; $[D-Pro^{\circ}, D-Trp^{2,3}]$ -サブスタンスP-4-11; サブスタンスP-4-11; $[D-Trp^{2,3,4}]$ -サブスタンスP; $[D-Pro^{\circ}, Pro^{\circ}]$ -サブスタンスP; $[D-Pro^{\circ}, Pro^{\circ}]$ -サブスタンスP; $[D-Pro^{\circ}, Pro^{\circ}]$ -サブスタンスP-4-11; $[Glp^{\circ}, (Me)Phe^{\circ}, Sar^{\circ}]$ -サブスタンスP-5-11; $[Glp^{\circ}, Sar^{\circ}]$ -サブスタンスP-5-11; $[Glp^{\circ}]$ -サブスタンスP-5-11; ヘプタ-サブスタンスP (サブスタンスP-5-11); ヘキサ-サブスタンスP (サブスタンスP-6-11); $[MePhe^{\circ}, Sar^{\circ}]$ -サブスタンスP; $[Nle^{\circ}]$ -サブスタンスP; オクタ-サブスタンスP (サブスタンスP-4-11); $[pGlu^{\circ}]$ -ヘキサ-サブスタンスP ($[pGlu^{\circ}]$ -サブスタンスP-6-11); $[pGlu^{\circ}, D-Pro^{\circ}]$ -サブスタンスP-6-11; $[pNO2]Phe^{\circ}, Nle^{\circ}$ -サブスタンスP; ベンタサブスタンスP (サブスタンスP-7-11); $[Pro^{\circ}]$ -サブスタンスP; GR73632, サブスタンスP-7-11; $[Sar^{\circ}]$ -サブスタンスP-4-11; $[Sar^{\circ}]$ -サブスタンスP; セブチド ($[pGlu^{\circ}, Pro^{\circ}]$ -サブスタンスP-6-11); スパンチド1; スパンチド11; サブスタンスP; サブスタンスP; マダラ; サブスタンスP; タラ; サブスタンスP; 抗拮抗剤; サブスタンスP-Gly- 50

Lys-Arg; サブスタンスP-1-4; サブスタンスP-1-6; サブスタンスP-1-7; サブスタンスP-1-9; デカ-サブスタンスP (サブスタンスP-2-1-1); ノナ-サブスタンスP (サブスタンスP-3-1-1); サブスタンスP テトラペプチド (サブスタンスP-8-1-1); サブスタンスPトリペプチド (サブスタンスP-9-1-1); サブスタンスP; 遊離酸; サブスタンスPメチルエステル; 及び $[Tyr^{\circ}, Nle^{\circ}]$ サブスタンスPを含むが、これらに限定されないサブスタンスPペプチド。

【0105】 $[Ala^{\circ}, \beta-Ala^{\circ}]$ ニューロキニンA-4-10; エレドイシン; ロカスタタキニン ($[Locustatachykinin]$) (Locusta migratoria); ロカスタタキニンII (Locusta migratoria); ニューロキニンA-4-10; ニューロキニンA (ニューロメジンI, サブスタンスK); ニューロキニンA; タラ及びマス; ピオチニル-ニューロキニンA (ピオチニル-ニューロメジンI, ピオチニル-サブスタンスK); $[Tyr^{\circ}]$ -ニューロキニンA; $[Tyr^{\circ}]$ -サブスタンスK; F-864349; $[Lys^{\circ}, Gly^{\circ}, (R)-\gamma\text{-Gangamylactam}]$ -ニューロキニンA-3-10; GR83074; GR87389; GR94800; $[\beta-Ala^{\circ}]$ -ニューロキニンA-4-10; $[Nle^{\circ}]$ -ニューロキニンA-4-10; $[Trp^{\circ}, \beta-Ala^{\circ}]$ -ニューロキニンA-4-10; ニューロキニンB (ニューロメジンK); ピオチニル-ニューロキニンB (ピオチニル-ニューロメジンK); $[MePhe^{\circ}]$ -ニューロキニンB; $[Pro^{\circ}]$ -ニューロキニンB; $[Tyr^{\circ}]$ -ニューロキニンB; ニューロメジンB、ブタ; ピオチニル-ニューロメジンB、ブタ; ニューロメジンB-3-0、ブタ; ニューロメジンB-3-2、ブタ; ニューロメジンB受容体拮抗剤; ニューロメジンC、ブタ; ニューロメジンN、ブタ; ニューロメジンU-8-0、ブタ; ニューロメジンU-2-5、ブタ; ニューロメジンU、ラット; 神経ペプチド-ガングマ (ガングマ-ペプチドタキニン7-2-9-2); PG-K-11; フィロリトリン; $[Leu^{\circ}]$ -フィロリトリン (Phyllomedusa sauvagae); フィサラミン (physalaemin); フィサラミン-1-11; シロリニン (schlierhelin); 1-11、アミド、トラザメ; センクチド (senktide)、選択的のニューロキニンB受容体ペプチド; $[Ser^{\circ}]$ -ニューロメジンC; β -ブレプロタキニン-6-9-9-1、ヒト; β -ブレプロタキニン-11-1-1-2-9、ヒト; タキプレシンI; セノブシン; 及びゼノブシン2 (ゼノブシン2); ヒトを含むが、これらに限定されないタキニンペプチド。

【0106】ピオチニル-甲状腺刺激ホルモン-放出ホ

ルモン； $[Glu^1] - TRH; His - Pro - \text{ペプチド}$ トビペラジン； $[3-\text{Me}-His^2] - TRH; pGlu - Gln - Pro - \text{アミド}; pGlu - His$ ； $[Phe^1] - TRH$ ；ブレプロ $TRH\ 3-74$ ；ブレプロ $TRH\ 3-106$ ；ブレプロ $TRH\ 160-169$ ； $(P\ 4, TRH-\text{活性化ペプチド})$ ；ブレプロ $TRH\ 178-199$ ；甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)； TRH ；遊離酸； $TRH - SH\ Pro$ ；及び TRH 前体ペプチドを含むが、これらに限定されない甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)ペプチド。

【0107】オメガーアガトキシンTK、アジェレニン(クモ、*Agelen a opulenta*)；アバミン(ミツバチ、*Apis mellifera*)；カルシクシン(CaC)；グリーンマンバ、*Dendroaspis angusticeps*；カルシセプチン(ブラックマンバ、*Dendroaspis polylepis polylepis*)；カリブドトキシン(ChTX)；サソリ、*Leiurus quinquestriatus var. hebraeus*；クロロトキシン；コノトキシンG1(マリーンスネイル、*Conus geographus*)；コノトキシンG5(マリーンスネイル、*Conus geographus*)；コノトキシンM1(マリーンスネイル、*Conus magus*)； α -コノトキシンE1、*Conus ermineus*； α -コノトキシンS1A； α -コノトキシンIml； α -コノトキシンS1(コーンスネイル、*Conus striatus*)；ミクロ-コノトキシンG111B(マリーンスネイル、*Conus geographus*)；オメガ-コノトキシンMVIIC(Conus magus)；オメガ-コノトキシンMVIIA；オメガ-コノトキシンGVIA(マリーンスネイル、*Conus geographus*)；オメガ-コノトキシンMVIIIA(Conus magus)；オメガ-コノトキシンMVIIIC(Conus magus)；オメガ-コノトキシンSVIB(コーンスネイル、*Conus striatus*)；エンドトキシン溶離剤；ジオグラフトキシン(GTX-1)； μ -コノトキシンGIIIA；イブリオトキシン(IbTX)；サソリ、*Buthus tamulus*；カリオトキシン1-37；カリオトキシン(サソリ、*Androctonus mauretanicus mauretanicus*)；MCDペプチド(MCD-ペプチド、ペプチド401)；マルガトキシン(MgTX)；サソリ、*Centruroides Margaritatus*；ニューロトキシンNSTX-3(ババニアニーギニアクモ、*Nephilia maculata*)；PLTX-1I(クモ、*Plectreurys tristis*)；スキュラトキシン(リューロトキシン1)；及びスチコダクチラトキシン(SHK)を含むが、これらに限定されないト

キシンペプチド。

【0108】VIP、ヒト、ブタ、ラット、ヒツジ； $VIP - Gly - Lys - Arg - NH_2$ ；ビオチニル- PHI ；(ビオチニル- $\text{PHI}-27$)、ブタ； $[G1P^{16}] - VIP\ 1-6 - 28$ 、ブタ； $\text{PHI}(\text{PHI}-27)$ 、ブタ； $\text{PHI}(\text{PHI}-27)$ ラット、 $\text{PHM}-27$ ； (PHI) ヒト；ブレプロ $VIP\ 81-122$ 、ヒト；ブレプロ $VIP/\text{PHM}\ 111-122$ ；ブレプロ $VIP/\text{PHM}\ 156-170$ ；ビオチニル- $\text{PHM}-27$ ；(ビオチニル- PHI)、ヒト；血管作用性脳収縮剤(エンドテリノン- β)；血管作用性腸オクタコサペプチド、ニワトリ；血管作用性腸ペプチド、モルモット；ビオチニル- VIP 、ヒト、ブタ、ラット；血管作用性腸管ペプチド1-12、ヒト、ブタ、ラット；血管作用性腸管ペプチド10-28、ヒト、ブタ、ラット；血管作用性腸管ペプチド11-28、ヒト、ブタ、ラット、ヒツジ；血管作用性腸管ペプチド(タラ、*Gadus morhua*)；血管作用性腸管ペプチド6-28；血管作用性腸管ペプチド拮抗剤；血管作用性腸管ペプチド拮抗剤； $(\text{Ac}-\text{Tyr}^1, D-\text{Phe}^2) - GHRF-1 - 29$ アミド)；血管作用性腸管ペプチド受容体拮抗剤； $(\text{C}1 - D-\text{Phe}^6, \text{Leu}^{17}) - VIP$ ；及び血管作用性腸管ペプチド受容体結合阻害剤、L-8-Kを含むが、これらに限定されない血管作用性腸管ペプチド(VIP/PHI)。

【0109】ハソブレッシン； $[Asu^{1,8}, Arg^9] - \text{バソブレッシン}$ ；バソトシン； $[Asu^{1,2}, Arg^9] - \text{バソトシン}$ ； $[Lys^6] - \text{バソブレッシン}$ ；ブレッシン酸； $[Arg^1] - \text{デスマニノバソブレッシンデグリシンアミド}$ ； $[Arg^1] - \text{バソブレッシン(AVP)}$ ； $[Arg^1] - \text{バソブレッシンデグリシンアミド}$ ；ビオチニル- $[D-\text{Arg}^1] - \text{バソブレッシン}$ (ビオチニル- AVP)； $[Arg^1] - \text{バソブレッシン}$ ；デスマニノ- $[Arg^1] - \text{バソブレッシン}$ ；デスマニノ- $[D-\text{Arg}^1] - \text{バソブレッシン}$ (DDVAP)； $[Des\text{A}\text{m}\text{i}\text{n}\text{o}\text{-}[D-3-(3'-ビリジル-1\alpha)] - [Arg^1] - \text{バソブレッシン}$ ； $1-(\beta-\text{メルカプト}-\beta-, \beta-\text{シクロペタメチレンプロピオン酸})$ 、 $2-(\text{O}-\text{メチル})\text{チロシン}$ ； $[Arg^1] - \text{バソブレッシン}$ ； $\text{バソブレッシン} - \text{代謝物}$ 神経ペプチド($pGlu^1, Cys^5$)； バソブレッシン代謝物 神経ペプチド($pGlu^1, Cys^5$)； $[Lys^6] - \text{デアミノバソブレッシンデグリシンアミド}$ ； $[Lys^6] - \text{バソブレッシン}$ ； $[\text{Mpr}^1, Va^{1,2}, D\text{Arg}^9] - \text{バソブレッシン}$ ； $[\text{Phe}^1, Ile^2, \text{Orn}^8] - \text{バソブレッシン}$ ($[\text{Phe}^1, \text{Orn}^8] - \text{バソブレッシン}$)； $[Arg^1] - \text{バソブレッシン}$ ；及び $(\text{d}(\text{CH}_2)_5, \text{Tyr}(\text{Me})^1, \text{Orn}^8) - \text{バソブレッシン}$ を含むが、これに限定されないト50バソブレッシン(ADH)。

【0110】蛍光性ヒトCMVプロテアーゼ基質；HCVコアタンパク質59-58；HCV NS4Aタンパク質18-40 (JT株)；HCV NS4Aタンパク質21-34 (JT株)；B型肝炎ウイルス受容体結合フラグメント；B型肝炎ウイルスプレS領域120-145；[Ala¹²⁷] - B型肝炎ウイルスプレS領域120-131；ヘルペスウイルス阻害体2；HIVエンベローブタンパク質フラグメント254-274；HIV gagフラグメント129-135；HIV基質；P18ペプチド；ペプチドFT；[3, 5ジヨード-Ty¹]ペプチドFT；R15K HIV-1阻害ペプチド；T20；T21；V3デカペプチドP18-110；及びウイルス複製阻害ペプチドを含むが、これらに限定されないウイルス阻害ペプチド。

〔01111〕各種ポリペプチドの特異類似体、フラグメント及び／又は類似体フラグメントが上記に記載されているが、個々のポリペプチドの活性の全て又は一部を保持するその他類似体、フラグメント及び／又は類似体フラグメントもまた本発明の実施形態に有用であると理解される。類似体は、当業者により理解される各種方法により得ることができる。例えばポリペプチド中の一部アミノ酸を、例えば抗体の抗原結合域あるいは基質分子への結合部位のよう、構造との相互作用の結合能力をくぎくぬうことなく他のアミノ鎖に置換してもよいだろう。ポリペプチド薬物の相互作用能力及び特性がそのまま生物学的機能活性を規定することから、アミノ酸配列中にあって、アミノ酸配列中にある特定のアミノ酸配列置換を行っても、同様の特性をポリペプチドに保持することができる。

〔0112〕このような置換を行う場合、アミノ酸の水溶性インデックスが考慮される。ポリペプチド上に相互作用性の生物学的機能を付与する際に水溶性アミノ酸インデックスが重要性であることは当分野で一般的に認められている。アミノ酸の相対的水溶性が、生じたポリペプチドの二次構造に影響し、それが例え酵素、基質、受容体、DNA、抗体、抗原等のその他の分子とポリペプチドとの相互作用を規定することが認められている。各アミノ酸にはその疎水性及び電荷性に基づく水溶性インデックスが、以下のとおり割り当てられている：イソロイシン（+4.5）；パルブ（+4.2）；ロイシン（+3.8）；フェニルアラニン（+2.8）；システイン／シスチン（+2.5）；メチオニン（+1.9）；アラニン（+1.8）；グリシン（-0.4）；スレオニン（-0.7）；セリシン（-0.8）；トリプトファン（-0.9）；チロシン（-1.3）；ブロリジン（-1.6）；ヒスチジン（-3.2）；グルタミン酸塩（-3.5）；グルタミン（-3.5）；アスパラギン酸塩（-3.5）；アスパラギン（-3.5）；及びアルギニン（-4.5）。当著者に公知の如く、特定アミノ酸は同様の水溶性インデックス

クス又はスコアを有する他アミノ酸により置換してもよく、その結果にはやはり同様の生物活性を有するポリペプチドが生ずる、即ち依然として生物機能的に等価なポリペプチドを得ることができることである。このような変更を行なう際、その活性性インデックスが相互に土2の範囲内にあるアミノ酸の置換であることが好ましく、相互に土1の範囲内にあるアミノ酸の置換が特に好ましく、相互に土0.5のアミノ酸数により好ましい。

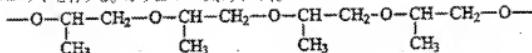
〔0113〕アミノ酸等の置換は親水性を基に効率的に成されることも当分野では知られている。米国特許第4, 554, 101号は、それに近接するアミノ酸の親水性により決定されるようなタンパク質の最大局所平均親水性は、タンパク質の生物学的特性と相關することを規定している。米国特許第4, 554, 101号に詳述されている様に、アミノ酸残基には次の親水性値が割り当てられている: アルギニン(+3, 0); リジン(+3, 0); アスパラギン酸塩(+3, 0±1); ゲルタミン酸塩(+3, 0±1); セリン(+0, 3); アスパラギン(+0, 2); グルタミン(+0, 2); グリシン(0); スレオニン(-0, 4); プロリン(-0, 5±1); アラニン(-0, 5); ヒスチジン(-0, 5); システイン(-1, 0); メチオニン(-1, 3); パリシン(-1, 5); ロイシン(-1, 8); イソロイシン(-1, 8); チロシン(-2, 3); フェニルアラニン(-2, 5); トリプトファン(-3, 4)。当事業者により理解される如く、アミノ酸は親水性値を持ち、更に生物学的に等価であり、特に免疫学的に等価であるポリペプチドと置き換えることができる。このような交換では、親水性値が互いに±2内にあるアミノ酸の置換が好ましく、互いが±1内であるものが特に好ましく、互いが±0, 5内にあるものが最も好んで好ましい。

【0114】上記概略した様に、アミノ酸置換は一般にはアミノ酸側鎖置換基の相対類似性、例えばそれらの疎水性、親水性、電荷、大きさ等に基づいて、各種酵母活性特性を考慮する典型的な置換（即ちポリペプチドの生物学活性を大きく変えることなく相互に交換できるアミノ酸）は当業者によく知られており、例えばアルギニンとリジン；グルタミン酸とアスパラギン酸；セリンとスレオニン；グルタミンとアスパラギン；及びパリジン、ロイシンとイソロイシンが含まれる。

【0115】本発明の実施形態では、薬物—オリゴマー結合体の実質的単分散混合物が提供される。好ましくは混合物中の結合体の少なくとも η 約9.6、9.7、9.8又は9.9ペーセントが同一分子量を有する。より好ましくは、混合物は単分散の混合物である。さらにより好ましくは、混合物は薬物—オリゴマー結合体の実質的に純粋な单分散の混合物である。さらにより好ましくは、混合物中の結合体の少なくとも η 約9.6、9.7、9.8又は9.9ペーセントが同一分子量及び同一分子構造を有する。最も

適には、混合物は純粋な単分散の混合物である。

【0116】オリゴマーは当業者に良く知られているようなポリアルキレンゲリコール成分を含む。好ましくは、ポリアルキレンゲリコール成分は少なくとも2、3又は4個のポリアルキレンゲリコールサブユニットを有する。より好ましくは、ポリアルキレンゲリコール成分は少なくとも5又は6個のポリアルキレンゲリコールサブユニットを有する。最適にはオリゴマーのポリアルキレンゲリコール成分は少なくとも7個のポリアルキレンゲリコールサブユニットを有する。オリゴマーのポリマー¹⁰



この均一ポリプロビレンゲリコール構造は、ポリプロビレンゲリコール鎖中の各酸素原子に隣接した1個のメチル置換型炭素分子を有する様に記載されている。このような均一ポリプロビレンゲリコール成分は親油及び親水特性の両方面を示すことから、親油性ポリマー成分を使用しない健やか成長ホルモン薬物-オリゴマー結合体に有益である。更に、ポリプロビレンゲリコール成分の第2アルコール成分と薬物との結合により、例えば胃の中に見いだされるトリプシン及びキモトリプシンのような酵素による分解に対する耐性が向上した薬物（例えばポリペプチド）が提供される。

【0117】本発明の実施形態による均一ポリプロビレンゲリコールは図11から13に例示され、以下記載されるように好ましく含成される。図11に例示の如く、1、2-ブロパンジオール53は第1アルコールプロッキング試薬と反応し、第2アルコール延長モノマー54を提供する。第1アルコールプロッキング試薬は当業者に理解されるような各種第1アルコールプロッキング試薬であり、t-ブチルジフェニル塩化シリル及びt-ブチルジメチル塩化シリルのような塩化シリル化合物、及びA c. O. のようなエステル化試薬を含むが、これらに限定されない。好ましくは、第1アルコールプロッキング試薬は実質的にt-ブチルジフェニル塩化シリル又はt-ブチルジメチル塩化シリルのような第2アルコールプロッキング試薬と反応しない第1アルコールプロッキング試薬である。第2アルコール延長モノマー⁵⁴はメタンスルホニルクロリド(MeSO₃Cl)と反応し、第1延長アルコールモノマー-メシレート55を提供する。

【0118】あるいは、第2アルコール延長モノマー54は第2アルコールプロッキング試薬と反応し化合物56を提供する。第2アルコールプロッキング試薬は塩化ベンジルを含むがこれに限定されない。当業者に知られるような各種第2アルコールプロッキング試薬である。化合物56はB: 脱プロッキング試薬と反応せしめられ、プロッキング試薬Bが除かれ、第1アルコール延長モノマー57を与える。B: 脱プロッキング試薬は当

*ルキレンゲリコール成分は好ましくはポリエチレンゲリコール成分、ポリプロビレンゲリコール成分、又はポリブチレンゲリコール成分のような低級アルキルポリアルキレンゲリコール成分である。ポリアルキレン成分がポリプロビレンゲリコール成分である場合には、ポリプロビレンゲリコール成分は好ましくは均一構造を有する。典型的な均一構造を有するポリプロビレンゲリコール成分は次の通りである：

【化3】

業者に理解されているような各種脱プロッキング剤から選択される。第1アルコールがエステルを形成することによりブロッキングされた場合には、B: 脱プロッキング試薬は塩基（例えは炭酸カリウム）のような脱エステル化試薬である。第1アルコールが塩化シリルを用いプロッキングされている場合には、B: 脱プロッキング試薬は好ましくはテトラブチルアンモニウムフルオリド(TBAF)である。第1アルコール延長モノマー57はメタンスルホニルクロリドと反応し第2アルコール延長モノマー-メシレート58を与える。

【0119】第1アルコール延長モノマー54及び第2アルコール延長モノマー57は次の様にキャップされる。第2アルコール延長モノマー54は、キャッピング試薬と反応し、化合物59を提供する。キャッピング試薬は塩化メチルのようなハロゲン化アルキルを含むが、これに限定されない当業者により理解されるような各種キャッピング試薬である。化合物59は上記のB: 脱プロッキング試薬と反応し、第1アルコールキャッピングモノマー-60を与える。第1アルコールキャッピングモノマー-60はメタンスルホニルクロリドと反応し、第2アルコールキャッピングモノマー-61を与える。第1アルコール延長モノマー57はキャッピング試薬と反応し化合物62を与える。キャッピング試薬は上記の各種キャッピング試薬であろう。化合物62はB: 脱プロッキング試薬と反応せしめられプロッキング成分B. が除かれ、第2アルコールキャッピングモノマー-63を与える。B: 脱プロッキング試薬は当業者により理解されるような各種脱プロッキング剤であり、バラジウム/活性炭触媒存在下のH₂を含むが、これに限定されない。第2アルコールキャッピングモノマーはメタンスルホニルクロリドと反応し第1アルコールキャッピングモノマー-64を与える。図11に示した実施形態はキャッピングモノマーの合成を示すが、同様の反応が実施されキャッピングポリマーが与えられることが理解される。

【0120】一般に、鎖延長は第1アルコールモノマー57のような第1アルコール延長モノマーはポリマー

と第1アルコール延長モノマー-メシレートのような第1アルコール延長モノマー又はポリマー-メシレート5:5とを反応させ各種均一ポリプロビレン鎖を与えるか、又は第2アルコール延長モノマー-5:4のような第2アルコール延長モノマー又はポリマーと、第2アルコール延長モノマー-メシレート5:8のような第2アルコール延長モノマー又はポリマー-メシレートとを反応させることで実行される。

【0121】例えば図13では、第1アルコール延長モノマー-メシレート5:5は第1アルコール延長モノマー-5:7と反応し、ダイマー化合物6:5を与える。あるいは、第2アルコール延長モノマー-メシレート5:8は第2アルコール延長モノマー-5:4と反応し、ダイマー化合物6:5を与える。ダイマー化合物6:5上の上記B:プロッキング成分を上記B:脱プロッキング試薬を使用して取り除き、第1アルコール延長ダイマー-6:6を与える。あるいは第1アルコール延長ダイマー-6:6はエタンスルホニルクロリドと反応し第2アルコール延長ダイマー-メシレート6:7を与える。あるいはダイマー化合物6:5上の上記B:プロッキング成分を上記B:脱プロッキング試薬を使用して取り除き、第2アルコール延長ダイマー-6:9を与える。第2アルコール延長ダイマー-6:9はメタンスルホニルクロリドと反応させられ、第1アルコール延長ダイマー-メシレート7:0を与える。

【0122】当業者により理解される如く、その他各種鎖長を得るために鎖延長プロセスが繰り返されるだろう。例えば図13に示される如く、第1アルコール延長ダイマー-6:6は第1アルコール延長ダイマー-メシレート7:0と反応し、テトラマー化合物7:2を与える。図13に更に示されるように、一般的鎖延長反応図は第1アルコール延長モノマー又はポリマー-7:3を第1アルコール延長モノマー又はポリマー-メシレート7:4と反応させ、均一ポリプロビレンポリマー-7:5を与える。m及びnの値はそれぞれから1000またはそれ以上の範囲である。好ましくは、m及びnはそれぞれから50である。図13に示す実施形態は第1アルコール延長モノマー及び/又はポリマー-メシレートと反応する第1アルコール延長モノマー及びポリマーを示すが、同様の反応は第2アルコール延長モノマー及び/又はポリマーと第2アルコール延長モノマー及び/又はポリマー-メシレートを用いて実施できる。

【0123】第1アルコール延長モノマー又はポリマーの末端又は第1アルコール延長モノマー又はポリマー-メシレートの末端はそれぞれ、第1アルコールキャッピングモノマー又はポリマー-メシレート、あるいは第1アルコールキャッピングモノマー又はポリマーと反応し、キャップされた均一ポリプロビレン鎖を与えるだろう。例えば図12に示される如く、第1アルコール延長ダイマー-メシレート7:0は第1アルコールキャッピングモノマー-6:0と反応し、キャップされ/プロックされた第1

アルコール延長トリマー-7:1を与える。当業者により理解される如く、B:プロッキング成分は取り除かれ、得られたキャップ型第1アルコール延長トリマーは第1アルコール延長モノマー又はポリマー-メシレートと反応し、キャップ型トリマー-7:1を延長する。

【0124】第2アルコール延長モノマー又はポリマーの末端、又は第2アルコール延長モノマー又はポリマー-メシレートの末端はそれぞれ、第2アルコールキャッピングモノマー又はポリマー-メシレート、あるいは第2アルコールキャッピングモノマー又はポリマーと反応し、キャップされた均一ポリプロビレン鎖を与えるだろう。例えば図12に示される如く、第2アルコール延長ダイマー-メシレート6:7は第2アルコールキャッピングモノマー-6:3と反応し、キャップされ/プロックされた第2アルコール延長トリマー-6:8を与える。上記のように、B:プロッキング成分は取り除かれ、得られたキャップ型第2アルコール延長トリマーは第2アルコール延長モノマー又はポリマー-メシレートと反応し、キャップ型トリマー-6:8を延長する。図12に示す合成はトリマーを与えるダイマーとキャッピングモノマーとの反応を示すが、キャッピングプロセスは均一ポリプロビレングリコール成分の合成時のいかなる時点でも実施でき、又はそれに代わり均一ポリプロビレングリコール成分はキャップされないまま与えられてもよいと理解される。図12に示す実施形態はキャッピングモノマーを用いた合成によるポリプロビレンオリゴマーのキャッピングを示しているが、本発明のポリプロビレンオリゴマーは上記図11内に記載のキャッピング試薬を使用し直接キャップ(即ちキャッピングモノマーの付加なし)にしてもよいと理解される。

【0125】本発明の実施形態による均一ポリプロビレングリコール成分は、ポリエチレングリコール成分に関しここに記載されている方法を含むがこれに限定されない当業者により理解される各種方法により、薬物、カルボン酸のような親水性成分、及び/又は各種その他成分に結合されてよい。

【0126】オリゴマーは親水性成分、親油性成分、スペーサー成分、リンクー成分及び端末成分を含むが、これに限定されない当業者により理解されるようにその他成分を1又はそれ以上含んでよい。オリゴマー内の各成分は加水分解性又は非加水分解性の結合により相互に共有結合されている。

【0127】オリゴマーは更に糖、ポリアルキレングリコール、及びポリアミン/PEGコポリマーを含むが、これらに限定されない親水性成分を1又はそれ以上含んでよい。隣接するポリアルキレングリコール成分は、それらがエーテル結合により結合されている場合には同一成分であり、同一アルキル構造を有すると考えられる。例えば成分:

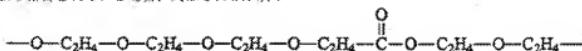
【化4】



は6個のポリエチレングリコールサブユニットを有する
单一ポリエチレングリコール成分である。隣接するポリ
アルキレングリコール成分は、それらがエーテル結合以
外の結合により結合されている場合、又はそれらが別の*

*アルキル構造を有する場合には、異なる成分と考えられ
る。例えば成分：

【化5】



は4個のポリエチレングリコールサブユニットを有する
ポリエチレングリコール成分と2個のポリエチレングリ
コール成分を有する親水性成分である。好ましくは本発
明の実施形態によるオリゴマーはポリアルキレングリコ
ール成分を含み、親水性成分を更に含まない。

【0128】オリゴマーは更に当業者により理解される
ように、1又はそれ以上の親油性成分を含んでよい。親
油性成分は好ましくは飽和型又は不飽和型、直鎖型又は
枝分かれ型のアルキル成分、又は飽和型あるいは不飽和
型、直鎖型又は枝分かれ型脂肪酸成分である。親油性成
分がアルキル成分の場合、1ないし2.8個の炭素原子を
有する直鎖型の飽和型又は不飽和型アルキル成分が好ま
しい。より好ましくは、アルキル成分は2ないし12個の
炭素原子を有する。親油性成分が脂肪酸成分の場合に
は、2ないし18個の炭素原子を有する直鎖型の飽和型
又は不飽和型である天然脂肪酸が好ましい。より好ま
しくは、脂肪酸成分は少なくとも4、5又は6個の炭素原
子を有する。

【0129】オリゴマーは当業者により理解されるよう
に、更に1又はそれ以上のスペーサー成分を含んでよい。
スペーサー成分は、例え親水性成分を親油性成分
から分離するのに、親油性成分又は親水性成分を薬物か
ら分離するのに、第1親水性又は親油性成分を第2親
水性又は親油性成分から分離するのに、又は親水性成分又
は親油性成分をリンカーフィルムから分離するのに使
用される。スペーサー成分は好ましくは、アルキル、コレス
テロール及びグリセリン成分から成る群より選択される。

【0130】オリゴマーは、当業者により理解されるよう
に、オリゴマーを薬物と結合させるのに使用されるリ
ンカーフィルムを更に1又はそれ以上含んでよい。リンカ
ーフィルムは好ましくはアルキル及び脂肪酸成分から成
る群から選択される。

【0131】オリゴマーは、薬物と結合しない1又はそれ
以上の端末成分を1又はそれ以上のオリゴマー端端に
含んでよい。端末成分は好ましくはアルキル又はアルコ
キシ成分であり、より好ましくは低級アルキル又は低級
アルコキシ成分である。最適には、端末成分はメチル又
はメトキシである。端末成分は好ましくはアルキル又は
アルコキシ成分であり、端末成分は好ましくは、アルキ
ル、又はアルコキシ成分であるが、当業者により理解さ
れ

れるような各種成分为よく、糖、コレステロール、アル
キル及び脂肪酸を含むが、それに限定されない。

【0132】オリゴマーは好ましくは薬物に共有結合さ
れる。幾つかの実施形態では、薬物は加水分解性結合
(例えはエステル又はカーボネート結合)を利用して、オリ
ゴマーに結合される。加水分解性結合は、プロドラッグ
として働く薬物-オリゴマー結合体を提供する。ある
例では、例えは薬物-オリゴマー結合体が不活性である
場合(即ち結合体が薬物の主要作用機構を通じて影響
を及ぼす能力を欠いている)、時間放出又は制御型放出
効果を目的として加水分解性結合が与られ、1又はそれ
以上のオリゴマーがそれぞれに対応する薬物-オリゴ
マー結合体から切り出され、活性薬物を提供するにつれ
て、薬物が既定時間にわたり投与される。別の実施形態
では、薬物は非加水分解性結合を利用してオリゴマーに結合
される(例えは、カルバメート、アミド又はその他結合
)。非加水分解性結合は、薬物-オリゴマー結合体を長
時間、好ましくは少なくとも2時間血漿中に循環させ
ることが望まれる場合に好ましい。

【0133】オリゴマーは好ましくは薬物と共有結合さ
れるが、もちろんオリゴマーは薬物と非共有結合し非共
有結合結合型薬物-オリゴマー結合体を形成してもよ
い。当業者により理解される如く、非共有結合には水素
結合、イオン結合、パンデルワールス結合、ミセル又はリ
ボソームカプセル化が含まれるが、これらに限定され
ない。本発明の実施形態によれば、当業者に理解される
如く選択された手法で、オリゴマーは好適に構築され
、変性され、そして/又は適当に官能化され、非共有結合
結合に関する能力が付与される(例えは水素結合能の付
与)。本発明の他の実施形態によれば、オリゴマーはア
ミノ酸、オリゴペプチド、ペプチド、脂肪酸、脂質誘導
体、脂肪酸、脂肪酸誘導体、サリチル酸、サリチル酸誘
導体、アミノサリチル酸及びアミノサリチル酸誘導体を
含むが、これらに限定されない各種化合物により誘導化
される。得られたオリゴマーは薬物分子、医薬製品及び
又は医薬賦形剤と非共有結合的に結合(複合化体)で
きる。得られた複合体は平衡化された親油及び親水特性
を有することが好ましい。本発明の他の実施形態によ
れば、オリゴマーはアミン、及び/又はアルキルアミ
ンにより誘導化される。好適な酸性条件下では、得られ

51

たオリゴマーは薬物分子、医薬製品、及び／又は医薬賦形剤と非供給結合型複合体を形成できる。このような複合化により得られた産物は好ましくは平衡化された糖油及び親水特性を有する。

【0134】1より多いオリゴマー（即ち複数のオリゴマー）が薬物に結合されてよい。複数のオリゴマーは同一であることが好ましい。しかし、複数のオリゴマーが相互に異なるか、あるいは複数のオリゴマーの幾つかが同一であり、幾つかは異なるってよい。オリゴマーの複数が薬物に結合する場合、1又はそれ以上のオリゴマーが薬物と加水分解結合で結合され、そして1又はそれ以上のオリゴマーが非加水分解結合により薬物と結合することが好ましい。あるいは、複数のオリゴマーを薬物と結合させる結合の全てが加水分解性ではあるが様々な強さの加水分解性を有してよく。例えばオリゴマーの1またはそれ以上は体内における加水分解により薬物から速やかに外されるが、オリゴマーの1又はそれ以上は体内に於ける加水分解により薬物からゆっくり外される。

【0135】オリゴマーは、求核性ヒドロキシル官能基及び／又はアミノ官能基を含むがこれらに限定されない薬物の各種求核性残基にて、薬物と結合する。薬物がボリペプチドの場合、求核性ヒドロキシル官能基は、例えばセリン及び／又はチロシン残基で見いだされ、求核性アミノ官能基は、例えばヒスチジン及び／又はリジン残基、及び／又はボリペプチドの1又はそれ以上のN-端末に見いだされる。オリゴマーがボリペプチドの1又はそれ以上のN-端末に結合する場合、結合は好ましくは第2アミンを形成する。例えば、薬物がヒトイソルシンと結合する場合、オリゴマーはGly¹のアミノ官能基、Phe⁸のアミノ官能基、及びLys²²のアミノ官能基を含むイソルシンのアミノ官能基に結合する。1個のオリゴマーがヒトイソルシンと結合する場合、オリゴマーは好ましくは、Lys²²のアミノ官能基に結合する。2個のオリゴマーがヒトイソルシンと結合する場合、オリゴマーは好ましくはPhe⁸のアミノ官能基、及びLys²²のアミノ官能基に結合する。1より多いオリゴマーがヒトイソルシンと結合することもあるが、モノ結合体ヒトイソルシンにより高い活性（改善されたグルコース低下能力）が観察される。別の例として、薬物がサケカルシントニンである場合、オリゴマーはN-端末のLys¹¹、Lys¹⁵及びN-端末のアミノ官能基を含むサケカルシントニンのアミノ官能基と結合することができる。1又はそれ以上のオリゴマーがサケカルシントニンに結合されるが、1つのオリゴマーがLys¹¹の官能基に結合し、そして1つのオリゴマーがLys¹⁵のアミノ官能基に結合するジ結合体サケカルシントニンについてより高い活性（改善されたグルコース低下能力）が観察された。更に別の例として、薬物がヒト成長ホルモンの場合、オリゴマーはPhe¹、

Lys³⁸、Lys¹¹、Lys¹⁶、Lys¹³⁵、Lys¹⁴⁰、Lys¹⁵、Lys¹⁵⁸、及び／又はLys¹¹³のアミノ官能基に結合する。

【0136】本発明の薬物-オリゴマー結合体の実質的単分散混合物は各種方法により合成できる。例えば、カルボン酸及びポリエチレン glycol を含むオリゴマーの実質的単分散混合物は、オリゴマーの実質的単分散混合物を提供するのに十分な条件の下にカルボン酸の実質的単分散混合物とポリエチレン glycol の実質的単分散混合物とを接触させて合成される。次に実質的単分散混合物のオリゴマーはそれらが薬物と反応し薬物-オリゴマー結合体を与える様に活性化される。活性化オリゴマーの実質的単分散混合物を与える合成経路の実施形態の一つは図3に示示されており、以下の実施例1-1～18に記載されている。活性化オリゴマーの実質的単分散混合物を与える合成経路の別の実施形態は図4に示示され、以下の実施例19～24に記載されている。活性化オリゴマーの実質的単分散混合物を与える合成経路の更に別の実施形態は図5に示示されており、そして以下の実施例25～29に記載されている。活性化オリゴマーの実質的単分散混合物を与える合成経路のより更に別の実施形態が図6に示示されており、以下の実施例30～31に記載されている。活性化オリゴマーの実質的単分散混合物を与える合成経路の別の実施形態が図7に示示されており、以下の実施例32～37に記載されている。活性化オリゴマーの実質的単分散混合物を与える合成経路の別の実施形態が図8に示示されており、以下の実施例38に記載されている。活性化オリゴマーの実質的単分散混合物を与える合成経路のより更に別の実施形態が図9に示示されており、以下の実施例39～41に記載されている。活性化オリゴマーの実質的単分散混合物を与える合成経路の別の実施形態が図10に示示されており、以下の実施例40に記載されている。

【0137】活性化オリゴマーの実質的単分散混合物は、例えば以下の実施例41～120に記載の様に薬物-オリゴマー結合体の混合物を与えるのに十分な条件の下に薬物の実質的単分散混合物と反応させることができ。当業者が理解されている様に、活性化オリゴマーの実質的単分散混合物と薬物の実質的単分散混合物との反応により生じる薬物-オリゴマー結合体の混合物が実質的単分散混合物になる様に反応条件（例えば選択モル比、溶解混合物及び／又はpH）が制御され得る。例えばリジンのアミノ官能基に於ける結合は、反応溶液のpHをリジンのpK。より低く維持することで抑制される。あるいは、薬物-オリゴマー結合体の混合物は、例えばP-LCを使用することで分離、単離されて薬物オリゴマー結合体、例えば單一、2-又は3結合体の実質的単分散混合物を提供する。具體的な単結合体結合度（例えれば単離分子が單量体、二量体又は三量体結合体である

10

20

30

40

50

52

53

か)は、質量分光法を含むがこれに限定されない、当業者により理解される各種技術を使用することで決定される、及び/又は証明される。具体的な結合体の構造(例ええばオリゴマーがヒントンスリンクノム結合体のG I Y¹⁻²、P h u³⁻⁴ 又は L y s⁵⁻⁶ に存在するか否か)は、配列分析、ペプチドマッピング、選択的酵素切断及び/又はエンドペプチダーゼ切断を含むがこれに限定されない、当業者により理解される各種技術を使用することで決定される、及び/又は証明される。

【G 138】当業者により理解されるように、薬物上にある1又はそれ以上の反応部位は、例えば薬物をN-アーティーブトキシカルボニル ($t-BOC$) 又はN-(4-フルオロニル)メトキシカルボニル ($N-FMO-C$) のような好適プロッキング試薬と反応することでプロックされる。この工程は、例えば薬物がボリペプチドである場合に好ましく、ボリペプチドの1又はそれ以上のN端末にオリゴマーを有する不純物結合体(即ち、全ての求核性残基が結合されてはいないもの)を形成することが望ましい。このようなプロッキングに続き、プロック型薬物の実質的単分散混合物は活性化オリゴマーの実質的単分散混合物と反応せしめられ、1又はそれ以上の求核性残基に結合したオリゴマーを有し且つその他核性残基と結合したプロッキング成分を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物を与える。結合反応後、薬物-オリゴマー結合体は当業者が理解する様にして脱プロックされる。必要に応じ、薬物-オリゴマー結合体は次に上記の様に分離され、薬物-オリゴマー結合体の実質的単分散混合物が供給される。あるいは、薬物-オリゴマー結合体の混合物は脱プロッキング前に分離される。

〔0139〕本発明の実施形態による薬物-オリゴマー結合体の実質的単分散混合物は、有利には、通常の混合物と比べ改善された特性を有する。例えば薬物-オリゴマー結合体の実質的単分散混合物は、薬物-オリゴマー結合体の単分散混合物と同一の数平均分子量を有する薬物-オリゴマー結合体の多分散混合物のインビ活性に比べ、より高いインビ活性を好ましく有する。当事者により理解されるように、実質的単分散混合物の数平均分子量及び多分散混合物の数平均分子量は、例えばH. R. Allcock and F. W. Lampe, CONTEMPORARY POLYMER CHEMISTRY 394~402 (第2版、1991)に記載の如くゲルバー-ミエーションクロマトグラフィのようなサイズ排除クロマトグラフィを含むが、これに限定されない各種方法により測定される。

【0140】別の例としては、葉物-オリゴマー結合体の実質的単分散混合物は、実質的単分散混合物と同一の数平均分子量を有する葉物-オリゴマー結合体の多分散混合物のインピト活性に比べより高いインピト活性を好ましく有する。当業者はより理解されるように、特に実質的単分散混合物の数平均分子量及び多分散混合物の数

平均分子量は、ゲルバーミエーションクロマトグラフィのようなサイズ排阻クロマトグラフィを含むが、これに限定されない各種方法により測定される。具体的な混合物のインピトロ活性は、当業者に理解されるように各種方法にて測定できる。好ましくは、インピトロ活性はカリフォルニア州、サンニーベール (Sunnyvale) にあるモレキュラーデバイス社 (Molecular Devices Corporation) より販売されているサイトセンサー (Cytosensor) (登録商標) マイクロフィジオメーター (Microphysiometer) を使用し測定される。マイクロフィジオメーターはトランスクエル中の培養細胞に加えられた薬物に対する反応中の細胞外酸性化速度の微小変化をモニターする。この反応は試験中の分子の活性に比例する。

【0141】さらに別の例としては、薬物-オリゴマー結合体の実質的単分散混合物は、実質的単分散混合物と同一の数平均分子量を有する薬物-オリゴマー結合体の多分散混合物のキモトリブリンによる分解に対する抵抗性に比べて高いキモトリブリンによる分解に対する抵抗性を好ましく有する。当業者により理解されるように、実質的単分散混合物の数平均分子量及び多分散混合物の数平均分子量は、サイズ排除クロマトグラフィを含むがこれに限定されない各種方法により測定される。

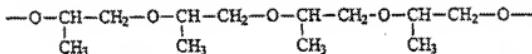
【0.14.2】更に別の例としては、薬物-オリゴマー結合体の実質的単分散混合物は、実質的単分散混合物と同一の数平均分子量を有する薬物-オリゴマー結合体の多分散混合物の被験者間変動に比べて小さい被験者間変動を好ましくする。当業者はにより測定されるように、実質的単分散混合物の数平均分子量及び多分散混合物の数平均分子量は、サイズ排除クロマトグラフィを含むが、これに限定されない各種方法により測定される。被験者間変動は当業者により知られる各種方法により測定することができる。被験者間変動は好ましくは次の様にして計算される。用量反応曲線(AUC)下の面積(即ち、用鼠反応曲線とベースラインとの間の面積)を各被験者について決定する。全ての被験者に関する平均AUCは、各被験者のAUCを合計し、そして合計値を被験者数で除し決定される。次に各被験者について、被験者のAUCと平均AUC間の差の絶対値を決定する。得られた差の絶対値を合計して被験者変動を示す値を得る。低い数値ほど被験者間の変動が低いことを表し、高い数値ほど被験者間変動が大きいことを表す。

【0143】本発明の実施形態による薬物-オリゴマー結合体の実質的単分散混合物は上記改善特性の2又はそれ以上を有することが好ましい。より好ましくは、本発明の実施形態による薬物-オリゴマー結合体の実質的単分散混合物は上記改善特性の3又はそれ以上を有する。最適には、本発明の実施形態による薬物-オリゴマー結合体の実質的単分散混合物は上記改善特性の4つ全てを有する。

有聲語

【0144】本発明によるさらに別の実施形態では、約2.2ダルトンより小さい標準偏差を有する分子量分布を有する結合体の混合物が提供される。混合物中の各結合体は、ポリアルキレンゴム成分を含むオリゴマーに結合した複数の化合物である。標準偏差は好ましくは約1.4ダルトン未満であり、より好ましくは約1.1ダルトン未満である。分子量分布は、例えばH. R. Allcock and F. W. Lampe, CONTEMPORARY POLYMER CHEMISTRY 394-402 (第2版、1991) に記載のようなゲルバーミエーションクロマトグラフィなどのサイズ排除クロマトグラフィを含むが、これに限定されない当業者既知の方法により決定することができる。次に分子量分布の標準偏差が、当業者により知られる統計的方法により決定される。

【0145】オリゴマーは当業者により知られる様にボ*



この均一ポリプロビレングリコール構造はポリプロビレングリコール鎖中の各酸素原子に隣接して1個のメチル置換炭素原子のみを有する様に記載されている。このよくな均一ポリプロビレングリコール成分は親油特性及び親水特性の両方を有しており、従て親油性ポリマー成分の使用なしに両性薬物—オリゴマー結合体を提供するのに有用である。更に、ポリプロビレングリコール成分の第2アルコール成分と薬物との結合は例えば胃内に見いだされるトリプシンやキモトリプシンのような酵素による分解に対し改善された抵抗性を有する薬物（例えばオリベブチド）を提供する。

【0146】本発明の実施形態による均一ボリプロピレンゲリコールは図11から13に例示され、以下記載されるように好ましく合成される。図11に例示の如く、1、2-ブロパンジオール(5)は第1アルコールプロックギング試薬と反応し、第2アルコール延長モノマー(5-4)を提供する。第1アルコールプロックギング試薬は当業者に理解されるような各種第1アルコールプロックギング試薬であり、1-ブチルジフェニル塩化シリル及び1-ブチルジメチル塩化シリルのような塩化シリル化合物、及び1-(O)のようなエスチル化試薬を含むが、これらは記載されない。好ましくは、第1アルコールプロックギング試薬は実質的に1-ブチルジフェニル塩化シリル又は1-ブチルジメチル塩化シリルのような第2アルコールと反応しない第1アルコールプロックギング試薬である。第2アルコール延長モノマー(5-4)はメタンスルホニルクロリド(MeSO₃Cl)と反応し、第1延長アルコールモノマーシレート(5-5)を提供する。

〔9.1.4.7.1〕あるいは、第2アルコール延長モノマー5

[446]

4は第2アルコールブロッキング試薬と反応し化合物5、6を提供する。第2アルコールブロッキング試薬は塩化ベンジルを含むが、これに限られない。当業者に知られるような各種第2アルコールブロッキング試薬である。化合物5はB、脱ブロッキング試薬と反応せしめられ、ブロッキング試薬B、が除かれ、第1アルコール延長モノマー-57を与える。B、脱ブロッキング試薬は当業者に開示されているような各種脱ブロッキング剤か30選択される。第1アルコールエチステルを形成することによりブロッキングされた場合には、B、脱ブロッキング試薬は塩基(例えば胺酸カリウム)のような脱エチステル化試薬である。第1アルコールが塩化シリルを用いブロッキングされている場合には、B、脱ブロッキング試薬は好ましくはテラブチルアンモニウムフルオリド(TBAF)である。第1アルコール延長モノマー-57はメタノールスルホニルフルオリドと反応し第2アルコール延長モノマー-58を与える。

【0148】第1アルコール延長モノマー-5-4及び第2アルコール延長モノマー-5-7は次の様にキヤッピされる。第2アルコール延長モノマー-5-4は、キヤッピング試薬と反応し、化合物5-9を与える。キヤッピング試薬とは塩化メチルのようなハロゲン化アルキルを含むがこれに限られない。当業者はより理解されるような各種キヤッピング試薬である。化合物5-9は上記のB、脱プロトキヤッピング試薬と反応し、第1アルコールキヤッピングモノマー-6-0を与える。第1アルコールキヤッピングモノマー-6-0はメンタルホルニクロリドと反応し、第2アルコールキヤッピングモノマー-5-1を得る。第1アルコール延長モノマー-5-7はキヤッピング試

素と反応し化合物62を与える。キャッピング試薬は上記の各種キャッピング試薬であろう。化合物62はB: 脱プロッキング試薬と反応せしめられプロッキング成分B₁が除去され、第2アルコールキャッピングモノマー63を与える。B: 脱プロッキング試薬は当業者により理解されるような各種脱プロッキング剤であり、パラジウム／活性炭触媒存在下のH₂を含むが、これに限定されない。第2アルコールキャッピングモノマーはメンタンスルホニルクロリドと反応し第1アルコールキャッピングモノマー-メシレート64を与える。図11に例示の実施形態はキャッピングモノマーの合成を示すが、同様の反応が実施されキャッピングポリマーが与えられることが理解される。

【0149】一般に、鎖延長は、第1アルコールモノマー-57のような第1アルコール延長モノマー又はポリマーと、第1アルコール延長モノマー-メシレート55のような第1アルコール延長モノマー又はポリマー-メシレートとを反応させ、各種均一ポリプロビレン鎖を与えるか、又は第2アルコール延長モノマー-54のような第2アルコール延長モノマー又はポリマーと、第2アルコール延長モノマー-メシレート58のような第2アルコール延長モノマー-54と反応させることで実行される。

【0150】例えば図13では、第1アルコール延長モノマー-メシレート55は第1アルコール延長モノマー-メシレート57と反応し、ダイマー化合物65を与える。あるいは、第2アルコール延長モノマー-メシレート58は第2アルコール延長モノマー-54と反応し、ダイマー化合物65を与える。ダイマー化合物65上の上記B: プロッキング成分を上記B: 脱プロッキング試薬を使用して取り除き、第1アルコール延長ダイマー-66を与える。第1アルコール延長ダイマー-66はメンタンスルホニルクロリドと反応し第2アルコール延長ダイマー-メシレート67を与える。あるいはダイマー化合物65上の上記B: プロッキング成分を上記B: 脱プロッキング試薬を使用して取り除き、第2アルコール延長ダイマー-69を与える。第2アルコール延長ダイマー-69はメンタンスルホニルクロリドと反応せしめられ、第1アルコール延長ダイマー-メシレート70を与える。

【0151】当業者により理解される如く、その他各種鎖長を得るために鎖延長プロセスが繰り返されるだろう。例えば図13に例示される如く、第1アルコール延長ダイマー-66は第1アルコール延長ダイマー-メシレート70と反応し、テトラマー化合物72を与える。図13に更に例示されるように、一般的鎖延長反応式は第1アルコール延長モノマー又はポリマー-73を第1アルコール延長モノマー又はポリマー-メシレート74と反応させ、均一ポリプロビレンポリマー-75を与える。m及びnの値はそれぞれ0から1000またはそれ以上の範囲である。好ましくは、m及びnはそれぞれ0から50

である。図13に例示の実施形態は第1アルコール延長モノマー及び／又はポリマー-メシレートと反応する第1アルコール延長モノマー及びポリマーを示すが、同様の反応は第2アルコール延長モノマー及び／又はポリマーと第2アルコール延長モノマー及び／ポリマー-メシレートを用いても実施できることは理解されるべきである。

【0152】第1アルコール延長モノマー又はポリマーの末端又は第1アルコール延長モノマー又はポリマー-メシレートの末端はそれぞれ、第1アルコールキャッピングモノマー又はポリマー-メシレート、あるいは第1アルコールキャッピングモノマー又はポリマーと反応し、キャップされた均一ポリプロビレン鎖を与えることができる。例えば図12に例示される如く、第1アルコール延長ダイマー-メシレート70は第1アルコールキャッピングモノマー-60と反応し、キャップされ／プロックされた第1アルコール延長トリマー-71を与える。当業者により理解される如く、B: プロッキング成分は取り除かれ、得られたキャップ型第1アルコール延長トリマーは第1アルコール延長モノマー又はポリマー-メシレートと反応し、キャップ型トリマー-71を延長する。

【0153】第2アルコール延長モノマー又はポリマーの末端、又は第2アルコール延長モノマー又はポリマー-メシレートの末端はそれぞれ、第2アルコールキャッピングモノマー又はポリマー-メシレート、あるいは第2アルコールキャッピングモノマー又はポリマーと反応し、キャップされた均一ポリプロビレン鎖を与えることができる。例えば図12に例示される如く、第2アルコール延長ダイマー-メシレート67は第2アルコールキャッピングモノマー-63と反応し、キャップされ／プロックされた第2アルコール延長トリマー-68を与える。当業者により理解される如く、B: プロッキング成分は取り除かれ、得られたキャップ型第2アルコール延長トリマーは第2アルコール延長モノマー又はポリマー-メシレートと反応し、キャップ型トリマー-68を延長する。図12に例示の合成はトリマーを与えるダイマーとキャッピングモノマーとの反応を示すが、キャッピングプロセスは均一ポリプロビレングリコール成分の合成時のいかなる時点でも実施でき、又はそれに代わり均一ポリプロビレングリコール成分はキャップされないまま与えられてもよいと理解される。図12に例示の実施形態はキャッピングモノマーを用いた合成によるポリブチレンオリゴマーのキャッピングを示しているが、本発明のポリブチレンオリゴマーは上記図11に記載のキャッピング試薬を使用し直接キャップ（即ちキャッピングモノマーの付加なし）されてもよいと理解される。

【0154】本発明の実施形態による均一ポリプロビレングリコール成分は、ポリエチレングリコール成分に關しここに記載されている方法を含むがこれに限定されない。当業者により知られる各種方法により、薬物、カルボン酸のような親油性成分、及び／又は各種その他の成

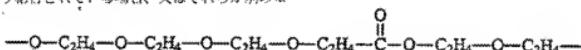
分に結合することができる。

【0155】オリゴマーは親水性成分、親油性成分、スペーサー成分、リンカーフ成分及び端末成分を含むが、これに限定されない当業者により理解されるようにその他の成分を1又はそれ以上含むことができる。オリゴマー内の各種成分は加水分解性又は非加水分解性の結合により相互に共有結合されている。

【0156】オリゴマーは更に、ボリアルキレングリコール



は6個のボリエチレングリコールサブユニットを有する…ボリエチレングリコール成分である。隣接するボリアルキレングリコール成分は、それらがエーテル結合以外の結合により結合されている場合、又はそれらが別の※



は4個のボリエチレングリコールサブユニットを有するボリエチレングリコール成分と2個のボリエチレングリコール成分を有する親水性成分である。好ましくは本発明の実施形態によるオリゴマーはボリアルキレングリコール成分を含み、親水性成分をそれ以上含まない。

【0157】オリゴマーは、当業者により理解されるように、1又はそれ以上の親油性成分を更に含んでよい。親油性成分は好ましくは飽和型又は不飽和型、直鎖型又は分岐型のアルキル成分、又は飽和型あるいは不飽和型、直鎖型又は分岐型脂肪酸成分である。親油性成分がアルキル成分の場合、1ないし28個の炭素原子を有する直鎖型の飽和型又は不飽和型アルキル成分が好ましい。より好ましくは、アルキル成分は2ないし12個の炭素原子を有する。親油性成分が脂肪酸成分の場合には、2ないし18個の炭素原子を有する直鎖型の飽和型又は不饱和型である天然脂肪酸が好ましい。より好ましくは、脂肪酸成分は3ないし14個の炭素原子を有する事が好ましく、最も好ましくは、脂肪酸成分は少なくとも4、5又は6個の炭素原子を有する。

【0158】オリゴマーは当業者により理解されるように、更に1又はそれ以上のスペーサー成分を含んでよい。スペーサー成分は、例えは親水性成分を親油性成分から分離するのに、親油性成分又は親水性成分を薬物から分離するのに、第1親水性又は親油性成分を第2親水性又は親油性成分から分離するのに、又は親水性成分又は親油性成分をリンカーフ成分から分離するのに使用される。スペーサー成分は好ましくは酯、コレステロール及びグリセリン成分から成る群より選択される。

【0159】オリゴマーは、当業者により理解されるように、オリゴマーを薬物と結合させるのに使用されるリンカーフ成分を1又はそれ以上含んでよい。リンカーフ成分は好ましくはアルキル及び脂肪酸成分から成る群か

※コール、及びボリアミン／PEGコポリマーを含むが、これらに限定されない親水性成分を1又はそれ以上含むことができる。隣接するボリアルキレングリコール成分は、それらがエーテル結合により結合されている場合には同一成分であり、同一アルキル構造を有すると考えられる。例えは成分：

【化7】

※アルキル構造を有する場合には、異なる成分であると考えられる。例えは成分：

【化8】



ら選択される。

【0160】オリゴマーは、薬物と結合しない1又はそれ以上の端末成分を1又はそれ以上のオリゴマー末端に含んでよい。端末成分は好ましくはアルキル又はアルコキシン成分であり、より好ましくは低級アルキル又は低級アルコキシン成分である。端末成分はメチル又はメトキシである。端末成分は好ましくはアルキル又はアルコキシン成分であり、端末成分は当業者により理解されるような各種成分でよく、糖、コレステロール、アルコール及び脂肪酸を含むが、それに限定されない。

【0161】オリゴマーは好ましくは薬物に共有結合される。幾つかの実施形態では、薬物は加水分解性結合（例えはエステル又はカーボネート結合）を利用して、オリゴマーに結合される。加水分解性結合は、プロドラッグとして働く薬物－オリゴマー結合体を提供する。ある例では、例えは薬物－オリゴマー結合体が不活性である場合（即ち結合体が薬物の主要作用機構を通じて影響を及ぼす力を失っている）、時間放出又は制御型放出効果を目的として加水分解性結合が与えられ、1又はそれ以上のオリゴマーがそれぞれに対応する薬物－オリゴマー結合体から切り出され、活性薬物を提供するにつれて、薬物は所定時間かけ投与される。別の実施形態では、薬物は非加水分解性結合を利用してオリゴマーに結合される（例えは、カルバメート、アミド又はその他結合）。非加水分解性結合は、薬物－オリゴマー結合体を長時間、好ましくは少なくとも2時間血漿中に循環させることが望まれる場合に好ましい。

【0162】オリゴマーは好ましくは薬物と共有結合されるが、オリゴマーは薬物と非共有結合し非共有結合結合型薬物－オリゴマー複合体を形成してもよいことが理解される。当業者により理解される如く、非共有結合には水素結合、イオン結合、パンデルワールス結合、ミセ

ル又はリボソームカプセル化が含まれるが、これらに限定されない。本発明の実施形態によれば、当業者に理解される如く選択された手法で、オリゴマーは好適に構築され、変性され、そして／又は適当地官能化されて非共有結合結合に関する能力が付与される（例えば水素結合能の付与）。本発明のその他実施形態によれば、オリゴマーはアミノ酸、オリゴペプチド、ペプチド、胆汁酸、胆汁誘導体、脂肪酸、脂肪酸誘導体、サリチル酸、サリチル酸誘導体、アミノサリチル酸及びアミノサリチル酸誘導体を含むが、これに限定されない各種化合物により誘導化される。得られたオリゴマーは薬物分子、医薬製品及び／又は医薬賦形剤と非共有結合的に結合（複合体化）できる。得られた複合体は平衡化された親油及び親水特性を有することが好ましい。本発明の更に別の実施形態によれば、オリゴマーはアミン、及び／又はアルキルアミンにより誘導化される。軽減酸性条件下では、得られたオリゴマーは薬物分子、医薬製品、及び／又は医薬賦形剤との非供給結合型複合体化を形成できる。このような複合化により得られた産物は好ましくは平衡化された親油及び親水特性を有する。

【0163】より多いオリゴマー（即ち複数のオリゴマー）が薬物に結合させることができる。複数のオリゴマーは同一であることが好ましい。しかし、複数のオリゴマーが相互に異なるか、又は複数のオリゴマーの幾つかが同一であり、幾つかはことなつてもよいことが理解される。オリゴマーの過半が薬物に結合する場合、1又はそれ以上のオリゴマーが薬物と加水分解性結合で結合され、そして1又はそれ以上のオリゴマーが非加水分解性結合により薬物と結合することが好ましい。あるいは、複数のオリゴマーを薬物と結合させる結合の全てが加水分解性ではあるが様々な強さの加水分解性を有しており、例えばオリゴマーの1またはそれ以上は体内における加水分解により薬物から速やかに外されるが、オリゴマーの1又はそれ以上は体内に於ける加水分解により薬物からゆっくり外される。

【0164】オリゴマーは、求核性ヒドロキシル官能基及び／又はアミノ官能基を含むがこれらに限定されない薬物の各種求核性残基にて、薬物と結合する。薬物がポリペプチドの場合、求核性ヒドロキシル官能基は、例えばセリン及び／又はチロシン残基、及び求核性アミノ官能基の場合には例えばヒスチジン及び／又はリジン残基、及び／又はポリペプチドの1又はそれ以上のN-端末に見いだされる。オリゴマーがポリペプチドの1又はそれ以上のN-端末に結合する場合、結合は好ましくは第2アミンを形成する。例えば、薬物がヒトイインスリンと結合する場合、オリゴマーはGly¹のアミノ官能基、Phe⁹のアミノ官能基、及びLys²⁹のアミノ官能基を含むインスリンのアミノ官能基に結合する。2個のオリゴマーがヒトイインスリンと結合する場合、オリゴマーは好ましくはPhe⁹のアミノ官能

基、及びLys²⁹のアミノ官能基に結合する。1より多いオリゴマーがヒトイインスリンと結合することもあるが、モノ結合体ヒトイインスリンでより高い活性（改善されたグルコース低下能力）が観察される。別の例として、薬物がサケカルシトニンである場合、オリゴマーはN-端末のLys¹¹、Lys¹³及びN-端末のアミノ官能基を含むサケカルシトニンのアミノ官能基と結合することができる。1又はそれ以上のオリゴマーがサケカルシトニンに結合されるが、1つのオリゴマーがLys¹¹の官能基に結合し、そして1つのオリゴマーがLys¹³のアミノ官能基に結合するジ結合体サケカルシトニンについてより高い活性（改善されたグルコース低下能力）が観察された。更に別の例として、薬物がヒト成長ホルモンの場合、オリゴマーはPhe¹、Lys⁵、Lys¹¹、Lys¹³、Lys¹⁵、Lys¹⁷、Lys¹⁹、Lys²¹、Lys²³及びLys²⁵のアミノ官能基に結合する。【0165】標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有する薬物—オリゴマー結合体の混合物は、各種方法により合成することができる。例えば、カルボン酸及びポリエチレンゴリールを含む標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有するオリゴマーの混合物は、標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有するオリゴマー—混合物を提供するのに十分な条件の下に、標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有するカルボン酸の混合物と、標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有するポリエチレンゴリールの混合物とを接触せしめることで合成される。次に標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有する混合物のオリゴマーは、それらが薬物と反応して薬物—オリゴマー結合体を提供できる様に活性化される。標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有する活性化オリゴマーの混合物を提供するための合成経路の実施形態は図3に開示されており、以下の実施例1～18に記載されている。標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有する活性化オリゴマーの実質的単分散混合物を与える合成経路の別の実施形態は図4に開示され、以下の実施例1～2～4に記載されている。標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有する活性化オリゴマーの実質的単分散混合物を与える合成経路の別実施形態は図5に開示され、以下の実施例2.5～2.9に記載されている。標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有する活性化オリゴマーの実質的単分散混合物を与える合成経路の別実施形態は図6に開示され、以下の実施例3.0～3.1に記載されている。標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有する活性化オリゴマーの実質的単分散混合物を与える合成経路の別実施形態が図7に開示されており、以下の実施例3.2～3.7に記載されている。標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有する活性化オリゴマーの実質的単分散混合物を与える合成経路の別実施形態が図8に開示されており、以下の実施例3.8～3.10に記載されている。

更に別の実施形態が図8に例示されており、以下の実施例3-8に記載されている。標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有する活性化オリゴマーの実質的単分散混合物を与える合成経路のより更に別の実施形態が図9に例示されており、以下の実施例3-9に記載されている。標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有する活性化オリゴマーの実質的単分散混合物を与える合成経路の別の実施形態が図10に例示されており、以下の実施例4-0に記載されている。

【0166】標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有する活性化オリゴマーの混合物は、例えば以下の実施例4-1～1-20に記載の如く、薬物-オリゴマー結合体の混合物を与えるのに十分な条件の下に、標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有する薬物の混合物と反応せしめることができる。当業者に知られる様に、標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有する活性化オリゴマー混合物と標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有する薬物の混合物との反応により生じる薬物-オリゴマー結合体の混合物が、標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有する混合物になる様に反応条件

(例えば選択モル比、溶媒混合物及び/又はpH)を制御することができる。例えばジンのアミノ官能性に於ける結合は、反応溶渡のpHをジンのpK_aより低く維持することで抑制される。あるいは、薬物-オリゴマー結合体の混合物は、例えばHPLCを使用することで分離、単離され、標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体、例えば單一、2-又は3結合体の混合物を提供する。具体的な單離型結合体の結合度(例えば單離分子が單一、2-又は3結合体であるかどうか)は、質量分光法を含むがこれに限定されない当業者により知られている各種技術を使用することで決定され、及び/又は証明される。具体的な結合体の構造(例えばオリゴマーがヒントインスリンモ¹結合体のG₁y¹、Phe²又はLys³に存在するか否か)は、配列分析、ペプチドマッピング、選択的酵素切断及び/又はエンドペチダーゼ切断を含むがこれに限定されない当業者により理解される各種技術を使用することで決定され、及び/又は証明される。

【0167】当業者により理解されるように、薬物上にある1又はそれ以上の反応部位は、例えば薬物をN-tert-ei^t-ブチカルボニル(tert-BOC)又はN-(9-フルオレニルメトキカルボニル)(N-FMOC)のような好適プロテクティング試薬と反応することでプロックされる。このプロセスは、例えば薬物がボリペプチドである場合に好ましく、ボリペプチドの1又はそれ以上のN端末にオリゴマーを有する不飽和結合体(即ち、全ての求核性残基が結合されていないもの)を形成することを好ましい。このようなブロッキングに続き、標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有するプロック型薬物の混合物は標準偏差約2.2ダルトン未満の分

子量分布を有する活性化オリゴマーの混合物と反応せしめられ、オリゴマーを1又はそれ以上の求核性残基に結合させその他の求核性残基にプロッキング成分を結合させた薬物-オリゴマー結合体の混合物を与える。結合反応後、薬物-オリゴマー結合体は当業者が理解する様にして脱プロックされる。必要に応じ、薬物-オリゴマー結合体は次に上記の様に分離され、標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体の実質的単分散混合物が提供される。あるいは薬物-オリゴマー結合体の混合物は脱プロッキング前に分離される。

【0168】本発明の実施形態による標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物は、通常の混合物と比べ改善された特性を併せましく有する。例えば標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物は、標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物と同一の数平均分子量を有する薬物-オリゴマー結合体の多分散混合物のインピボ活性に比べより高いインピボ活性を好ましく有する。当業者により理解されるように、標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物の数平均分子量及び多分散混合物の数平均分子量は、例えばH. R. AllcockとF. W. Lampre, CONTEMPORARY POLYMER CHEMISTRY 394～402(第2版, 1991)に記載の如くゲルバーミエーションクロマトグラフィのようなサイズ排除クロマトグラフィを含むが、これに限定されない各種方法により測定される。

【0169】別の例としては、標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体の実質的単分散混合物は、標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマーの混合物と同一の数平均分子量を有する薬物-オリゴマー結合体の多分散混合物のインピトロ活性に比べより高いインピトロ活性を好ましく有する。当業者により理解されるように、標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物の数平均分子量及び多分散混合物の数平均分子量は、ゲルバーミエーションクロマトグラフィのようなサイズ排除クロマトグラフィを含むが、これに限定されない各種方法により測定される。

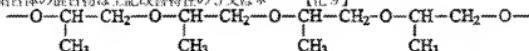
【0170】特定混合物のインピトロ活性は、当業者に理解されるように各種方法にて測定することができる。好ましくは、インピトロ活性はカリフォルニア州、サンニーベル(Sunnyvale)にあるモレキュラーデバイス社(Molecular Devices Corporation)より販売されているサイトセンサー(Cytosensor) (登録商標)マイクロフィジオメーター(Microphysiometer)を使用して測定される。マイクロフィジオメーターはトラン

スウェル中の培養細胞に加えられた薬物に対する反応中の細胞外酸性化速度の微小変化をモニターする。この反応は諸酵素分子の活性に比例する。

【0171】さらに別の例としては、標準偏差約2ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物は、標準偏差約2ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物と同一の数平均分子量を有する薬物-オリゴマー結合体の多分散混合物のキモトリップシンによる分解に対する抵抗性に比べて高いキモトリップシンによる分解に対する抵抗性を好ましく有する。当業者により理解されるように、標準偏差約2ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体の数平均分子量及び多分散混合物の数平均分子量は、サイズ排除クロマトグラフィを含むがこれに限定されない各種方法により測定される。

【0172】更に別の例としては、標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有する薬物—オリゴマー結合体の混合物は、標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有する薬物—オリゴマー結合体の混合物と同一の数平均分子量を有する薬物—オリゴマー結合体の数分散混合物の被験者間変動に比べて小さい被験者間変動を好ましく有する。当薬業者により理屈されるように、標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有する薬物—オリゴマー結合体の混合物の数平均分子量及び多分散混合物の数平均分子量は、サイズ排除クロマトグラフィを含むがこれらに限定されない各種方法により測定される。被験者間変動は当薬業者により知られる各種方法により測定することができる。被験者間変動は好ましくは次の様にして計算される。用量反応曲線(AUC)下面積(即ち、用量反応曲線とペースライン値との面積)を各検体について決定する。全ての被験者に関する平均AUCは、各被験者のAUCを合計し、そして合計値を被験者数で除し決定される。次に各被験者について、被験者のAUCと平均AUC間の差の絶対値を決定する。得られた差の絶対値を次に合計して被験者変動を示す値を得る。低い数値ほど被験者変動の低いことを表し、高い値ほど被験者変動が大きいことを表す。

【0173】本発明の実施形態による標準偏差約2ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物は上記改善特性的2又はそれ以上を有することが好ましい。より好ましくは、本発明の実施形態による標準偏差約2ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物は上記改善特性的3又はそれ以上の標準偏差約2ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物。



この均一ポリプロピレングリコール構造は、ポリプロピレングリコール鎖中の各酸素原子に隣接し唯一個のメチル置換型尿素分子を有する様に記載されている。このような均一ポリプロピレングリコール成分は親油及び親水

* それ以上を有する。最近には、本発明の実施形態による標準偏差約2.2ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物は上記4つの改善特性全てを有する。

【0174】本発明の更に別の実施形態によれば、各結合体がポリアルキレングリコール成分を含むオリゴマーに結合した薬物を含んでいる結合体の混合物にあって、混合物が10,000より大きい分散係数(DC)：

【数4】

$$DC = \frac{\left(\sum_{i=1}^n NiMi \right)^2}{\sum_{i=1}^n NiM_i^2 \sum_{i=1}^n Ni - \left(\sum_{i=1}^n NiMi \right)^2}$$

(式中の n : はサンプル内の異なる分子の数であり; N : はサンプル内 1 番目の分子の数であり; そして M : は 1 番目の分子の質量である) を有する。結合体の混合物が提供される。結合体の混合物は好ましくは 100,000 より大きい分散係数を有する。より好ましくは、結合体の混合物の分散係数は 500,000 より大きく、最適には分散係数は 10,000,000 より大きい。変数 n , N , 及び M は下記実験例 1-2-3 に記載の方法を含むが、これに限定されない当業者により知られる各種方法により決定することができます。

【0175】オリゴマーは当薬者に理解されている様に、ポリアルキレングリコール成分を含む。好ましくは、ポリアルキレングリコール成分は少なくとも2、3又は4個のポリアルキレングリコールサブユニットを有する。より好ましくは、ポリアルキレングリコール成分は少なくとも5又は6個のポリアルキレングリコールサブユニットを有する。報道にはオリゴマーのポリアルキレングリコール成分は少なくとも7個のポリアルキレングリコールサブユニットを有する。オリゴマーのポリアルキレングリコール成分は好ましくはポリエチレングリコール成分、ポリブロビレングリコール成分、又はポリブチレングリコール成分のような低級アルキルポリアルキレングリコール成分である。ポリアルキレン成分がポリブロビレングリコール成分である場合には、ポリブロビレングリコール成分は好ましくは均一構造を有する。典型的な均一構造を有するポリブロビレングリコール構造が次の通りである：

[Page 9]

特性の両方を示すことから、親油性ポリマー成分を使用しない両性薬物-オリゴマー結合体の提供に有益である。更に、ポリプロピレンジリコール成分の第2アルコール成分と薬物との結合により、例えば胃の中に見いだ

されるトリプシン及びキモトリプシンのような酵素による分解に対する抵抗性が向上した薬物(例えはポリペプチド)が提供される。

【0176】本発明の実施形態による均一ポリプロビレングリコールは図11から13に例示され、以下記載されるように好ましく合成される。図11に例示の如く、1、2-ブロパンジオール5は第1アルコールブロッキング試薬と反応し、第2アルコール延長モノマー5-4を提供する。第1アルコールブロッキング試薬は当業者に理解されるような各種第1アルコールブロッキング試薬であり、1-ブチルジフェニル塩化シリル及び1-ブチルジメチル塩化シリルのような塩化シリル化合物、及びA-20ののようなエステル化試薬を含むが、これらに限定されない、好ましくは、第1アルコールブロッキング試薬は実質的に1-ブチルジフェニル塩化シリル又は1-ブチルジメチル塩化シリルのような第2アルコールブロッキング試薬と反応しない第1アルコールブロッキング試薬である。第2アルコール延長モノマー(5-4)はメタンスルホニルクロロド(MeSO-C1)と反応し、第1延長アルコールモノマーメシレート5-5を提供する。

【0177】あるいは、第2アルコール延長モノマー5-4は第2アルコールブロッキング試薬と反応し化合物5-6を提供する。第2アルコールブロッキング試薬は塩化ベンジルを含むがこれに限定されない、当業者に理解されるような各種第2アルコールブロッキング試薬である。化合物5-6はB: 脱ブロッキング試薬と反応せしめられ、ブロッキング試薬B: が離かれ、第1アルコール延長モノマー5-7を与える。B: 脱ブロッキング試薬は当業者に理解されているような各種脱ブロッキング剤から選択される。第1アルコールがエステルを形成することによりブロックされた場合には、B: 脱ブロッキング試薬は塩基(例えは炭酸カリウム)のような脱エステル化試薬である。第1アルコールが塩化シリルを用いブロックされている場合には、B: 脱ブロッキング試薬は好ましくはテトラブチルアンモニウムフルオリド(TBAF)である。第1アルコール延長モノマー5-7はメタンスルホニルクロロドと反応し第2アルコール延長モノマーメシレート5-8を与える。

【0178】第1アルコール延長モノマー5-4及び第2アルコール延長モノマー5-7は次の様にキャップされる。第2アルコール延長モノマー5-4はキャッピング試薬と反応し化合物5-9を与える。キャッピング試薬は塩化メチルのようなハロゲン化アルキルを含むが、これに限定されない当業者に理解されるような各種キャッピング試薬であるが、これに限定されない。化合物5-9は上記のB: 脱ブロッキング試薬と反応し、第1アルコールキャッピングモノマー6-0を与える。第1アルコールキャッピングモノマー6-0はメタンスルホニルクロロドと反応し、第2アルコールキャッピングモノマーメシレート6-1を与える。第1アルコール延長モノマー5-7はキャッピング試薬と反応し化合物6-2を与える。キャッピング試薬は上記の各種キャッピング試薬であってよい。化合物6-2はB: 脱ブロッキング試薬と反応せしめられブロッキング成分B: が離かれ、第2アルコールキャッピングモノマー6-3を与える。B: 脱ブロッキング試薬は当業者により理解されるような各種脱ブロッキング剤であり、バラジウム/活性炭触媒存在下のH₂を含むが、これに限定されない。第2アルコールキャッピングモノマーはメタンスルホニルクロロドと反応し第1アルコールキャッピングモノマーメシレート6-4を与える。

【0179】一般に、鍛延長は第1アルコールモノマー5-7のよう第1アルコール延長モノマー又はポリマーと第1アルコール延長モノマーメシレート5-5のよう第1アルコール延長モノマー又はポリマーメシレートとを反応させ、各種均一ポリプロビレン鎖を与えるか、又は第2アルコール延長モノマー5-4のよう第2アルコール延長モノマー又はポリマーと、第2アルコール延長モノマー又はポリマーメシレートとを反応させることで実行される。

【0180】例えは図13では、第1アルコール延長モノマーメシレート5-5は第1アルコール延長モノマーメシレート5-7と反応し、ダイマー化合物6-5を与える。あるいは、第2アルコール延長モノマーメシレート5-8は第2アルコール延長モノマー5-4と反応し、ダイマー化合物6-5を与える。ダイマー化合物6-5上の上記B: ブロッキング成分を上記B: 脱ブロッキング試薬を使用して取り除き、第1アルコール延長ダイマー6-6を与える。第1アルコール延長ダイマー6-6はメタンスルホニルクロロドと反応し第2アルコール延長ダイマー-メシレート6-7を与える。あるいはダイマー化合物6-5上の上記B: ブロッキング成分を上記B: 脱ブロッキング試薬を使用して取り除き、第2アルコール延長ダイマー-6-9を与える。第2アルコール延長ダイマー-6-9はメタンスルホニルクロロドと反応させられ、第1アルコール延長ダイマー-メシレート7-0を与える。

【0181】当業者により理解される如く、その他各種鎖長を得るために鍛延長プロセスが繰り返すことができる。例えは図13に例示される如く、第1アルコール延長ダイマー-6-6は第1アルコール延長ダイマー-7-3を第1アルコール延長モノマー又はポリマー-7-3を第1アルコール延長モノマー又はポリマーメシレート7-4と反応させ、均一ポリプロビレンポリマー-7-5を与える。m及びnの値はそれぞれ10から1000またはそれ以上の範

図である。好ましくは、m及びnはそれぞれ0から50である。図1-3に例示の実施形態は第1アルコール延長モノマー及び/又はポリマーメシレートと反応する第1アルコール延長モノマー及びポリマーを示すが、同様の反応は第2アルコール延長モノマー及び/又はポリマーと第2アルコール延長モノマー及び/ポリマーメシレートを用いても実施することができる。

【0182】第1アルコール延長モノマー又はポリマーの末端又は第1アルコール延長モノマー又はポリマーメシレートの末端はそれぞれ、第1アルコールキャッピングモノマー又はポリマーメシレート、あるいは第1アルコールキャッピングモノマー又はポリマーと反応し、キャップされた均一ポリプロピレン鎖を与えるだろう。例えば図1-2に例示される如く、第1アルコール延長ダイマー-メシレート70は第1アルコールキャッピングモノマー60と反応し、キャップされ/ブロックされた第1アルコール延長トライマー71を与える。当業者により理解される如く、B: ブロッキング成分は取り除かれ、得られたキャップ型第1アルコール延長トライマーは第1アルコール延長モノマー又はポリマーメシレートと反応し、キャップ型トライマー71を延長する。

【0183】第2アルコール延長モノマー又はポリマーの末端、又は第2アルコール延長モノマー又はポリマーメシレートの末端はそれぞれ、第2アルコールキャッピングモノマー又はポリマーメシレート、あるいは第2アルコールキャッピングモノマー又はポリマーと反応し、キャップされた均一ポリプロピレン鎖を与える。例えば図1-2に例示される如く、第2アルコール延長ダイマー-メシレート67は第2アルコールキャッピングモノマー63と反応し、キャップされ/ブロックされた第2アルコール延長トライマー68を与える。上記の様にB: ブロッキング成分は取り除かれ、得られたキャップ型第2アルコール延長トライマーは第2アルコール延長メシレート



は6個のポリエチレンゲリコールサブユニットを有する單一ポリエチレンゲリコール成分である。隣接するポリアルキレンゲリコール成分は、それらがエーテル結合以外の結合により結合されている場合、又はそれらが別の※④



は4個のポリエチレンゲリコールサブユニットを有するポリエチレンゲリコール成分と2個のポリエチレンゲリコール成分を有する親水性成分である。好ましくは本発明の実施形態によるオリゴマーはポリアルキレンゲリコール成分を含み、親水性成分はそれ以上含まない。

【0187】オリゴマーは更に当業者に理解される1又はそれ以上の親水性成分を含んでよい。親水性成分は好

50 メートと反応し、キャップ型トライマー68を延長する。図1-2に例示の合成はトライマーを与えるダイマーとキャップ型モノマーとの反応を示すが、キャップ型プロセスは均一ポリプロピレンゲリコール成分の合成時のいかなる時点でも実施でき、又はそれに代わり均一ポリプロピレンゲリコール成分はキャップされないまま与えられてもよいと理解される。図1-2に例示の実施形態はキャップ型モノマーを用いた合成によるポリブレンオリゴマーのキャッピングを示しているが、本発明のポリブレンオリゴマーは上記図1-1内に記載のキャッピング試薬を使用し直接キャップ(即ちキャッピングモノマーの付加なし)されてもよいと理解される。

【0184】本発明の実施形態による均一ポリプロピレンゲリコール成分は、ここにポリエチレンゲリコールについて記載されている方法を含むが、これに限定されない当業者により知られる各種方法により、薬物、カルボン酸のような親水性成分、及び/又は各種その他の成分に結合することができる。

【0185】オリゴマーは親水性成分、親油性成分、スペーサー成分、リンカー成分及び端末成分を含むが、これに限定されない当業者に理解されるその他の成分を1又はそれ以上含んでよい。オリゴマー内の各種成分は加水分解性又は非加水分解性の結合により相互に共有結合されている。

【0186】オリゴマーは更に糖、ポリアルキレンゲリコール、及びポリアミン/PEGコポリマーを含むが、これらに限定されない親水性成分を1又はそれ以上含んでよい。隣接するポリアルキレンゲリコール成分は、それらがエーテル結合により結合されている場合には同一成分であり、同一アルキル構造を有すると考えられる。例えば成分

【化10】

※アルキル構造を有する場合には、異なる成分であると考えられる。例えば成分

【化11】

ましくは飽和型又は不飽和型、直鎖型又は分岐型のアルキル成分、又は飽和型あるいは不飽和型、直鎖型又は分岐型脂肪酸成分である。親水性成分がアルキル成分の場合、1ないし2個の炭素原子を有する直鎖型の飽和型又は不飽和型アルキル成分が好ましい。より好ましくは、アルキル成分は2ないし12個の炭素原子を有する。親水性成分が脂肪酸成分の場合には、2ないし18

個の炭素原子を有する直鎖式の飽和型又は不飽和型である天然脂肪酸が好ましい。より好ましくは、脂肪酸成分は3ないし4個の炭素原子を有する。最も好ましくは、脂肪酸成分は少なくとも4、5又は6個の炭素原子を有する。

【0188】オリゴマーは当業者により知られる又はそれ以上のスペーサー成分を更に含んでよい。スペーサー成分は、例えば親水性成分を親油性成分から分離するのに、親油性成分又は親水性成分を薬物から分離するのに、第1親水性又は親油性成分を第2親水性又は親油性成分から分離するのに、又は親水性成分又は親油性成分をリンカー成分から分離するのに使用される。スペーサー成分は好ましくは糖、コレステロール及びグリセリン成分から成る群より選択される。

【0189】オリゴマーは、当業者に理解される、オリゴマーを薬物と結合させるのに使用されるリンカー成分を更に1又はそれ以上含んでよい。リンカー成分は好ましくはアルキル及び脂肪酸成分から成る群から選択される。

【0190】オリゴマーは、薬物と結合しないオリゴマーの1又はそれ以上の末端に、1又はそれ以上の端末成分を更に含んでよい。端末成分は好ましくはアルキル又はアルコキシン成分であり、より好ましくは低級アルキル又は低級アルコキシン成分である。最適には、端末成分はメチル又はメトキシである。端末成分は当業者により理解されるような各種成分でよく、糖、コレステロール、アルコール及び脂肪酸を含むが、これらに限定されない。

【0191】オリゴマーは好ましくは薬物に共有結合される。幾つかの実施形態では、薬物は加水分解性結合（例えばエスチル又はカーボネート結合）を利用し、オリゴマーに結合される。加水分解性結合は、プロドラッグとして働く薬物-オリゴマー結合体を提供する。ある例では、例えば薬物-オリゴマー結合体が不活性であり（即ち結合体が薬物の主要作用機構を通じて影響を及ぼす能力を欠いている）、時間放出又は制御型放出効果を目的として加水分解性結合を提供し、1又はそれ以上のオリゴマーは、それぞれに対応する薬物-オリゴマー結合体から切り出され、活性薬物を提供するにつれ、一定時間にわたり薬物が投与される。別の実施形態では、薬物は非加水分解性結合を利用しオリゴマーに結合される（例えば、カルバメート、アミド又はその他の結合）。非加水分解性結合は、薬物-オリゴマー結合体を長時間、好ましくは少なくとも2時間血漿中に循環させることが望まれる場合に好ましい。

【0192】オリゴマーは好ましくは薬物と共有結合されるが、もちろんオリゴマーは薬物と非共有結合し非共有結合結合型薬物-オリゴマー結合体を形成してもよい。当業者に理解されるように、非共有結合には水素結合、イオン結合、ヴァンデルヴァールス結合、ミセル又

はリボソームカプセル化が含まれるが、これらに限定されない。本発明の実施形態によれば、当業者に理解される如く選択された手法（例えば水素結合能の付与）によってオリゴマーは好適に構築され、変性され、そして／又は適当に官能化され、非共有結合結合に関する能力が付与される。本発明の他の実施形態にすれば、オリゴマーはアミノ酸、オリゴペプチド、ペプチド、脂肪酸、胆汁誘導体、脂肪酸、脂肪誘導体、セリウル酸、セリウル酸誘導体、アミノセリウル酸及びアミノセリウル酸誘導体を含むが、これに限定されない各種化合物により誘導化される。得られたオリゴマーは薬物分子、医薬製品及び／又は医薬賦形剤と非共有結合的に結合（複合体化）できる。得られた複合体は平衡化された親油及び親水特性を有することが好ましい。本発明の更に別の実施形態によれば、オリゴマーはアミン、及び／又はアルキルアミンにより誘導化される。好適性条件下では、得られたオリゴマーは薬物分子、医薬製品、及び／又は医薬賦形剤と、非供給結合型の結合複合体を形成できる。このような複合化により得られた産物は、好ましくは平衡化された親油及び親水特性を有する。

【0193】1より多いオリゴマー（即ち複数のオリゴマー）が薬物に結合されてもよい。複数のオリゴマーは同一であることが好ましい。しかし、複数のオリゴマーが相互に異なるか、又は複数のオリゴマーの幾つかが同一であり、幾つかはことなつていてもよいことが理解される。オリゴマーの複数が薬物に結合する場合、1又はそれ以上のオリゴマーが薬物と加水分解性結合で結合され、そして1又はそれ以上のオリゴマーが非加水分解性結合により薬物と結合することが好ましい。あるいは、複数のオリゴマーと薬物を結合する結合の全てが加水分解性ではあるが様々な強さの加水分解性を有しており、例えばオリゴマーの1またはそれ以上は体内における加水分解により薬物から速やかに外されるが、オリゴマーの1又はそれ以上は体内に於ける加水分解により薬物からゆっくり外される。

【0194】オリゴマーは求核性ヒドロキシル官能基及び／又はアミノ官能基を含むが、これらに限定されない薬物の各種求核性基にて、薬物と結合する。薬物がボリペプチドの場合、求核性ヒドロキシル官能基は、例えばセリン及び／又はチロシン残基、及び求核性アミノ官能基の場合には例えばヒスチジン及び／又はリジン残基、及び／又はボリペプチドの1又はそれ以上のN-端末に見いだされる。オリゴマーがボリペプチドの1又はそれ以上のN-端末に結合する場合、結合は好ましくは第2アミンを形成する。例えば、薬物がヒトインスリンと結合する場合、オリゴマーはGly¹のアミノ官能基、Phe²のアミノ官能基、及びLys⁵のアミノ官能基を含むインスリンのアミノ官能基に結合する。1個のオリゴマーがヒトインスリンと結合する場合、オリゴマーは好ましくは、Lys⁵のアミノ官

能基に結合する。2個のオリゴマーがヒトインスリンと結合する場合、オリゴマーは好ましくは Phe^{b1} のアミノ官能基、及び Lys^{b25} のアミノ官能基に結合する。1より多いオリゴマーがヒトインスリンと結合することもあるが、モノ結合体ヒトインスリンより高い活性（改善されたグルコース低下能力）が観察される。別の例として、薬物がサケカルシトニンである場合、オリゴマーはN-端末の Lys^{11} 、 Lys^{57} 及びN-端末のアミノ官能基を含むサケカルシトニンのアミノ官能基と結合され得る。1又はそれ以上のオリゴマーがサケカルシトニンに結合されるが、1つのオリゴマーが Lys^{11} の官能基に結合し、そして1つのオリゴマーが Lys^{57} のアミノ官能基に結合する2結合体サケカルシトニンについてより高い活性はオリゴマー（改善されたグルコース低下能力）が観察された。更に別の例として、薬物がヒト成長ホルモンの場合、オリゴマーは Phe^{i1} 、 Lys^{58} 、 Lys^{41} 、 Lys^{76} 、 Lys^{11} 、 Lys^{140} 、 Lys^{155} 、 Lys^{156} 、 Lys^{188} 、 及び/又は Lys^{172} のアミノ官能基に結合する。

【0195】10,000より大きい分散係数を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物は、各種方法により合成することができる。例えは、カルボン酸及びポリエチレングリコールを含む、10,000より大きい分散係数を有するオリゴマーの混合物は、10,000より大きい分散係数を有するオリゴマーの混合物を提供するのに十分な条件の下に10,000より大きい分散係数を有するカルボン酸の混合物と10,000より大きい分散係数を有するポリエチレングリコールの混合物とを接触させることで合成される。次に10,000より大きい分散係数を有する混合物のオリゴマーは、それが薬物と反応し薬物-オリゴマー結合体を与える様に活性化される。10,000より大きい分散係数を有する活性化オリゴマーの混合物を与える合成経路の実施形態の一つは図3に例示されており、以下の実施例11～18に記載されている。10,000より大きい分散係数を有する活性化オリゴマーの混合物を与える合成経路の別の実施形態は図4に例示され、以下の実施例19～24に記載されている。10,000より大きい分散係数を有する活性化オリゴマーの混合物を与える合成経路の更に別の実施形態は図5に例示されており、そして以下の実施例25～29に記載されている。10,000より大きい分散係数を有する活性化オリゴマーの混合物を与える合成経路のより更に別の実施形態が図6に例示されており、以下の実施例30～31に記載されている。10,000より大きい分散係数を有する活性化オリゴマーの混合物を与える合成経路の別の実施形態が図7に例示されており、以下の実施例32～37に記載されている。10,000より大きい分散係数を有する活性化オリゴマーの混合物を与える合成経路の更に別の実施形態

が図8に例示されており、以下の実施例38に記載されている。10,000より大きい分散係数を有する活性化オリゴマーの混合物を与える合成経路のより更に別の実施形態が図9に例示されており、以下の実施例39に記載されている。10,000より大きい分散係数を有する活性化オリゴマーの混合物を与える合成経路の別の実施形態が図10に例示されており、以下の実施例40に記載されている。

【0196】10,000より大きい分散係数を有する活性化オリゴマーの混合物は、例えは以下の実施例41～120に記載の様に、薬物-オリゴマー結合体の混合物を与えるのに十分な条件の下に10,000より大きい分散係数を有する薬物の混合物と反応させられる。当業者に理解されるように、10,000より大きい分散係数を有する活性化オリゴマーの混合物と10,000より大きい分散係数を有する薬物の混合物との反応により生じる薬物-オリゴマー結合体の混合物が、10,000より大きい分散係数を有する混合物になる様に反応条件（例えは選択モル比、溶媒混合物及び/又はpH）を制御することができる。例えはリジンのアミノ官能性に於ける結合は、反応溶液のpHをリジンのpK_aより低く維持することで抑制される。あるいは、薬物-オリゴマー結合体の混合物は、例えはHPLCを使用することで分離・単離されて薬物オリゴマー結合体、例えは單一、2-又は3結合体の10,000より大きい分散係数を有する混合物を提供する。具体的な單離型結合体の結合度（例えは單離分子が單一、2-又は3結合体であるかどうか）は、質量分光法を含むかに於て測定されない当業者により理解される各種技術を使用することで決定され、及び/又は証明される。具体的な結合体の構造（例えはオリゴマーがヒトインスリンモノ結合体の G1-Lys^{11} 、 Phe^{b1} 又は Lys^{b25} に存在するか否か）は、配列分析、ペプチドマッピング、選択性酵素切断及び/又はエンドペプチダーゼ切断を含むがこれに限らずない当業者により理解される各種技術を使用することで決定され、及び/又は証明される。

【0197】当業者に理解されるように、薬物上にある1又はそれ以上の反応部位は、例えは薬物をN-tert-butyl-2-キシカルボニル（t-BOC）又はN-(9-フルオレニル)メトキシカルボニル（N-FMOC）のような好適プロッキング試薬と反応することでプロックされる。このプロセスは、例えは薬物がポリペプチドであり、ポリペプチドの1又はそれ以上のN端末にオリゴマーを有する不飽和結合体（即ち、全ての求核性残基が結合されていないもの）を形成するのが好ましい場合に、有利である。このようなプロッキングに經由し、10,000より大きい分散係数を有するプロック型薬物の混合物は10,000より大きい分散係数を有する活性化オリゴマーの混合物と反応せしめられ、オリゴマーが1又はそれ以上の求核性残基に結合し、その他の求核

性残基にプロッキング成分が結合した薬物-オリゴマー結合体の混合物を与える。結合反応後、薬物-オリゴマー結合体は当業者が理解する様にして脱プロックされる。必要に応じ、薬物-オリゴマー結合体は次に上記の様に分離され、10,000より大きい分散係数を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物が提供される。あるいは、薬物-オリゴマー結合体の混合物は脱プロッキング前で分離される。

【0198】本発明の実施形態による10,000より大きな分散係数を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物は通常の混合物と比べ改善された特性を好ましく有する。例えば10,000より大きな分散係数を有する薬物-オリゴマー結合体の単分散の混合物は、10,000より大きな分散係数を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物と同一の数平均分子量を有する薬物-オリゴマー結合体の多分散混合物のインピロ活性に比べより高いインピロ活性を好ましく有する。当業者により理解されるように、10,000より大きな分散係数を有する混合物の数平均分子量及び多分散混合物の数平均分子量は、例えばH. R. Allcock and F. W. Lampé, CONTEMPORARY POLYMER CHEMISTRY 394~402 (第2版, 1991)に記載の如くゲルバーミエーションクロマトグラフィののようなサイズ排除クロマトグラフィを含むが、これに限定されない各種方法により測定される。

【0199】別の例としては、10,000より大きな分散係数を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物は、10,000より大きな分散係数を有する混合物と同一の数平均分子量を有する薬物-オリゴマー結合体の多分散混合物のインピロ活性に比べより高いインピロ活性を好ましく有する。当業者により理解されるように、10,000より大きな分散係数を有する混合物の数平均分子量及び多分散混合物の数平均分子量は、ゲルバーミエーションクロマトグラフィののようなサイズ排除クロマトグラフィを含むが、これに限定されない各種方法により測定される。

【0200】特定混合物のインピロ活性は、当業者が理解される各種方法にて測定することができる。好ましくは、インピロ活性はカリフォルニア州、サンニーベル (Sunnyvale) にあるモレキュラーデバイス社 (Molecular Devices Corporation) より販売されているサイトセンサー (Cytosensor) (登録商標) マイクロフィジオメーター (Microphysiometer) を使用し測定される。マイクロフィジオメーターはトランスウェル中の培養細胞に加えられた薬物に対する反応中の細胞外酸化速度の微小変化をモニターする。この反応は試験対象分子の活性に比例する。

【0201】さらに別の例としては、10,000より大きな分散係数を有する薬物-オリゴマー結合体の混合

物は、10,000より大きな分散係数を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物と同一の数平均分子量を有する薬物-オリゴマー結合体の多分散混合物のキモトリプシンによる分解に対する抵抗性より高いキモトリプシンによる分解に対する抵抗性を好ましく有する。当業者により理解されるように、10,000より大きな分散係数を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物の数平均分子量及び多分散混合物の数平均分子量は、サイズ排除クロマトグラフィを含むがこれに限定されない各種方法により測定される。

【0202】更に別の例としては、10,000より大きな分散係数を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物は、10,000より大きな分散係数を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物と同一の数平均分子量を有する薬物-オリゴマー結合体の多分散混合物の被験者間変動に比べて小さい被験者間変動を好ましく有する。当業者により理解されるように、10,000より大きな分散係数を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物の数平均分子量及び多分散混合物の数平均分子量は、サイズ排除クロマトグラフィを含むが、これに限定されない各種方法により測定される。被験者間変動は当業者に理解される各種方法により測定することができる。被験者間変動は好ましくは次の様にして計算される。用量反応曲線

(AUC) 下面積 (即ち、用量反応曲線とベースライン値との間の面積) を各被験者について決定する。全ての被験者に關する平均AUCは、各被験者のAUCを合計し、そして合計値を被験者数で除し決定される。次に各被験者について、被験者のAUCと平均AUC間の差の絶対値を決定する。得られた差の絶対値を次に合計して被験者変動を示す値を得る。低い数値ほど被験者間の変動が低いことを表し、高い値ほど被験者間変動が高いことを表す。

【0203】本発明の実施形態による10,000より大きな分散係数を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物は上記改善特性の2又はそれ以上を有することが好ましい。好ましくは、本発明の実施形態による10,000より大きな分散係数を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物は上記改善特性の3又はそれ以上を有する。最適には、本発明の実施形態による10,000より大きな分散係数を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物は上記改善特性の4つ全てを有する。

【0204】本発明の別の実施形態では、各結合体がオリゴマーに結合した薬物を含み、同一数のボリアルキレングリコールサブユニットを有する結合体混合物が提供される。

【0205】オリゴマーは当業者が理解されているようなボリアルキレングリコール成分を含む。好ましくは、ボリアルキレングリコール成分は少なくとも2、3又は4個のボリアルキレングリコールサブユニットを有する。より好ましくは、ボリアルキレングリコール成分は